

Aus der Arbeitsgruppe für Experimentelle Gynäkologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Lemtis)  
der Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz  
der Freien Universität Berlin  
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Weitzel)

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG  
DES FRUCHTWASSERS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Petra Henn

aus Saarbrücken





Das Institut für Geschichte der Wissenschaften  
in Berlin hat die Druckkosten übernommen.  
Der Herausgeber und Verleger ist  
der Verlag Walter de Gruyter  
Berlin, Unter den Eichen 87.  
Druckkosten: 100 Mark.

Die Druckkosten hat der Verlag übernommen.

Druckkosten hat der Verlag übernommen.  
Der Herausgeber und Verleger ist  
der Verlag Walter de Gruyter  
Berlin, Unter den Eichen 87.

Verlag Walter de Gruyter  
Berlin, Unter den Eichen 87.  
Druckkosten hat der Verlag übernommen.



Aus der Arbeitsgruppe für Experimentelle Gynäkologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Lemtis)  
der Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz  
der Freien Universität Berlin  
(Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. H. Weitzel)

Die klinische Bedeutung des Fruchtwassers

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Petra Henn  
aus Saarbrücken

Referent: Prof. Dr. med. Horst Lemtis

Korreferent: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 9. November 1984

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. Einleitung                      | 1  |
| 2. Die Bedeutung der Kunst         | 2  |
| 3. Die Entwicklung der Kunst       | 3  |
| 4. Die Kunst des Mittelalters      | 4  |
| 5. Die Kunst der Renaissance       | 5  |
| 6. Die Kunst des Barock            | 6  |
| 7. Die Kunst des 18. Jahrhunderts  | 7  |
| 8. Die Kunst des 19. Jahrhunderts  | 8  |
| 9. Die Kunst des 20. Jahrhunderts  | 9  |
| 10. Die Kunst der Gegenwart        | 10 |
| 11. Die Kunst und die Natur        | 11 |
| 12. Die Kunst und die Wissenschaft | 12 |
| 13. Die Kunst und die Religion     | 13 |
| 14. Die Kunst und die Politik      | 14 |
| 15. Die Kunst und die Philosophie  | 15 |
| 16. Die Kunst und die Literatur    | 16 |
| 17. Die Kunst und die Musik        | 17 |
| 18. Die Kunst und die Architektur  | 18 |
| 19. Die Kunst und die Malerei      | 19 |
| 20. Die Kunst und die Skulptur     | 20 |
| 21. Die Kunst und die Fotografie   | 21 |
| 22. Die Kunst und die Filmkunst    | 22 |
| 23. Die Kunst und die Theaterkunst | 23 |
| 24. Die Kunst und die Oper         | 24 |
| 25. Die Kunst und die Ballett      | 25 |
| 26. Die Kunst und die Pantomime    | 26 |
| 27. Die Kunst und die Circus       | 27 |
| 28. Die Kunst und die Zirkus       | 28 |
| 29. Die Kunst und die Zirkus       | 29 |
| 30. Die Kunst und die Zirkus       | 30 |

## Meinen Eltern gewidmet



# I N H A L T S Ü B E R S I C H T

|                                                                                                                                       | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....                                                                                               | 6     |
| II. BESPRÉCHUNG DER LITERATUR UND VERSUCH EINER<br>KOORDINATION DER MITGETEILTEN ERGEBNISSE .....                                     | 7     |
| A. Funktionen des Fruchtwassers .....                                                                                                 | 7     |
| B. Pathophysiologie des Fruchtwassers .....                                                                                           | 7     |
| 1. Hydramnion .....                                                                                                                   | 7     |
| 2. Oligohydramnie .....                                                                                                               | 10    |
| C. Diagnose des Blasensprungs .....                                                                                                   | 12    |
| D. Fruchtwasserembolie .....                                                                                                          | 13    |
| E. Fruchtwasseruntersuchungen .....                                                                                                   | 16    |
| 1. Pränatale Diagnostik von Erbkrankheiten ....                                                                                       | 16    |
| a. Chromosomendiagnostik .....                                                                                                        | 17    |
| 1) Chromosomenanalyse bei erhöhtem Alter<br>der Mutter .....                                                                          | 18    |
| 2) Chromosomenanalyse bei vorausgegan-<br>gener Schwangerschaft mit DOWN-Syndrom<br>oder einer anderen Chromosomenanoma-<br>lie ..... | 19    |
| 3) Chromosomenanalyse bei elterlicher<br>Strukturaberration .....                                                                     | 20    |
| 4) Diagnose von geschlechtsgebundenen<br>Erbkrankheiten .....                                                                         | 20    |
| b. Diagnostik von Stoffwechselanomalien ....                                                                                          | 23    |
| 1) Lipidosen .....                                                                                                                    | 24    |
| 2) Mukopolysaccharidosen .....                                                                                                        | 25    |
| 3) Störungen des Aminosäurenstoffwechsels                                                                                             | 25    |
| 4) Störungen des Kohlehydratstoffwechsels                                                                                             | 26    |
| 5) Sonstige Stoffwechselstörungen .....                                                                                               | 26    |
| 6) Mukoviszidose .....                                                                                                                | 26    |
| 7) Adrenogenitales Syndrom .....                                                                                                      | 27    |
| 8) Schilddrüsenstörungen .....                                                                                                        | 28    |
| c. Diagnostik von Mißbildungen .....                                                                                                  | 30    |
| 1) Alpha-Fetoprotein .....                                                                                                            | 30    |
| 2) Azetylcholinesterase .....                                                                                                         | 35    |

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| d. Technik der Amnionzellkultur .....                          | 37 |
| 2. Bestimmung der fetalen Reife .....                          | 39 |
| a. Kreatinin .....                                             | 40 |
| b. Zytologie .....                                             | 41 |
| c. Lungenreifediagnostik .....                                 | 43 |
| 1) Lezithin/Sphingomyelin-Ratio .....                          | 45 |
| 2) Lezithin .....                                              | 46 |
| 3) Lungenprofil .....                                          | 47 |
| 4) Fettsäuren .....                                            | 49 |
| 5) Schütteltest .....                                          | 49 |
| 6) Spektralphotometrische Untersuchung ..                      | 51 |
| 7) Fluoreszenzpolarisation .....                               | 52 |
| 8) Oberflächenspannung .....                                   | 53 |
| 9) Zusammenfassung .....                                       | 54 |
| d. Lungenreifediagnostik in Risikoschwanger-<br>schaften ..... | 55 |
| 1) Rhesusinkompatibilität .....                                | 55 |
| 2) EPH-Gestose .....                                           | 56 |
| 3) 3) Vorzeitige Wehentätigkeit .....                          | 56 |
| 4) Kyemainsuffizienz .....                                     | 56 |
| 5) Vorzeitiger Blasensprung .....                              | 57 |
| 6) Diabetes mellitus .....                                     | 58 |
| 7) Zusammenfassung .....                                       | 59 |
| 3. Erkennung einer fetalen Gefährdung .....                    | 60 |
| a. Rhesus-Erythroblastose .....                                | 60 |
| b. Fetale Hypoxie .....                                        | 65 |
| 1) Mekonium und Amnioskopie .....                              | 65 |
| 2) Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoff-<br>partialdruck .....  | 68 |
| F. Amniozentese .....                                          | 69 |
| 1. Geschichte der Amniozentese .....                           | 69 |
| 2. Indikationen .....                                          | 71 |
| 3. Technik der Amniozentese .....                              | 71 |
| 4. Komplikationen der Amniozentese .....                       | 74 |
| a. Gefährdung der Mutter .....                                 | 75 |
| b. Gefährdung des Kindes .....                                 | 76 |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| III. ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN FORSCHUNGSE- |    |
| GEBNISSE DER JÜNGSTEN ZEIT .....                  | 80 |
| IV. LITERATURVERZEICHNIS .....                    | 83 |



## I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit der Einführung der Amniozentese und der Amnioskopie hat sich das Interesse der Geburtshelfer in zunehmendem Maße der Physiologie und Pathologie des Fruchtwassers zugewandt. Es haben inzwischen Verfahren in die Geburtshilfe Eingang gefunden, die es uns erlauben, aus Menge und Farbe sowie aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Amnionflüssigkeit Rückschlüsse auf den Zustand des Feten zu ziehen.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, den heutigen Stand der Fruchtwasserforschung vorzustellen, soweit er für die Klinik von Bedeutung ist.

Nach einem kurzen Überblick über die Funktion des Fruchtwassers wollen wir zunächst die Pathophysiologie des Hydramnions und der Oligohydramnie, des vorzeitigen Blasensprungs und der Fruchtwasserembolie anhand des neueren Schrifttums darstellen. Den Hauptteil der Arbeit werden dann die Forschungsergebnisse der Fruchtwasserdiagnostik zur pränatalen Erfassung von Erbkrankheiten und zur Bestimmung der fetalen Reife einnehmen.

Bei der Fülle von Veröffentlichungen über das Fruchtwasser muß eine solche Übersicht unvollständig bleiben. Es sei daher ergänzend auf den 1975 erschienenen ausführlichen Handbuchbeitrag von BRUSIS et al. (64) und auf die Monographien von FAIRWEATHER und ESKEs (134) sowie von SANDLER (434) aus dem angelsächsischen Sprachraum hingewiesen. Wir wollen hier in erster Linie die Forschungsergebnisse der jüngsten Zeit besprechen, die in den genannten Arbeiten größtenteils noch nicht berücksichtigt werden konnten.

## II. BESPRECHUNG DER LITERATUR UND VERSUCH EINER KOORDINATION DER MITGETEILTEN ERGEBNISSE

### A. Funktionen des Fruchtwassers

Im Jahre 1972 haben LIND et al. (296) gezeigt, daß das Fruchtwasser während der ersten Schwangerschaftshälfte der fetalen Extrazellulärflüssigkeit so ähnlich ist, daß man die Amnionhöhle als erweiterten Extrazellulärraum des Feten betrachten könnte.

Erst mit der Verhornung der Haut ab der 20. Schwangerschaftswoche grenzt sich der Fet von der ihn umgebenden Flüssigkeit ab. Doch wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen (424, 101, 408, 239, 448), daß der Fetus auch weiterhin einen wesentlichen Einfluß auf Bildung, Resorption und Zusammensetzung des Fruchtwassers hat. Die beteiligten Organe werden dadurch bereits frühzeitig auf ihre spätere Funktion vorbereitet.

Die Amnionflüssigkeit bietet dem Feten Schutz vor Verletzungen, eine konstante Umgebungstemperatur und die Möglichkeit, sich fast schwerelos zu bewegen und ungehindert zu wachsen. Wie DUNN (125) betont hat, sollen verschiedene Mißbildungen des Bewegungsapparats allein durch einen Fruchtwassermangel bedingt sein. Überdies bewirkt das Fruchtwasserpolster eine gleichmäßige Druckverteilung in der Amnionhöhle, eine schonende Entfaltung des Uterus und bei der Geburt die allmähliche Erweiterung des Zervikalkanals vor dem vorangehenden Teil.

### B. Pathophysiologie des Fruchtwassers

#### 1. Hydramnion

Die Angaben über die Fruchtwassermenge in der normalen Schwangerschaft schwanken in Abhängigkeit von der jeweils angewandten Bestimmungsmethode beträchtlich (Übersicht s.

BRUSIS et al., 64). Gebräuchlich ist die von WAGNER und FUCHS (521) ermittelte Formel zur Berechnung des Fruchtwasservolumens in der frühen Schwangerschaft:

$V = 25 (w - 10)$  (10.-15. Schwangerschaftswoche)

$V = 50 (w - 12,5)$  (16.-20. Schwangerschaftswoche)

(V = Fruchtwasservolumen in ml, w = Gestationsalter in Wochen)

Im weiteren Verlauf der Gravidität steigt das Fruchtwasservolumen nach übereinstimmender Auffassung verschiedener Autoren bis zur 38. Schwangerschaftswoche auf etwa 1000 ml an und beginnt dann kontinuierlich zu sinken. Am Ende der 40. Woche sind durchschnittlich noch 800 ml Amnionflüssigkeit vorhanden, nach der 42. Woche nur noch 200 ml und weniger (s. z.B. BRUSIS et al., 64).

Von einem Hydramnion bzw. einer Polyhydramnie spricht man nach allgemeiner Übereinkunft dann, wenn das Fruchtwasservolumen mehr als das Doppelte des Durchschnittswerts beträgt, das bedeutet am Termin etwa 1,5 l Fruchtwasser und mehr. Die Diagnose läßt sich zum einen klinisch anhand der Diskrepanz zwischen Gestationsalter und Uterusgröße stellen, zum anderen erlaubt die Ultraschalldiagnostik schon sehr frühzeitig eine semiquantitative Bestimmung der Fruchtwassermenge durch die Messung des gesamten intrauterinen Volumens (398). Die Früherkennung des Hydramnions ermöglicht dann die gezielte Einleitung weiterer Maßnahmen.

Die Pathogenese des Hydramnions ist noch nicht vollständig geklärt. Die Fruchtwasserproduktion wird überwiegend als "aktiv-sekretorische Leistung des Amnionepithels" interpretiert (245). Dazu passen die Ergebnisse neuerer ultrastruktureller Untersuchungen (334), die beim Hydramnion morphologische Veränderungen der Eihäute und eine gesteigerte Pinozytose der Amnionzellen zeigten. Doch wissen wir aus den Untersuchungen von HUTCHINSON et al. (239), daß auch der Fetus an der Produktion und Resorption des Fruchtwassers beteiligt

ist. RUNGE et al. (424) haben die Nabelschnur, REYNOLDS (408) den Respirationstrakt und SCHREINER (448) die Nieren als fetale Bildungsstätte der Amnionflüssigkeit identifiziert, während die Resorption über das Verdauungssystem, die Lungen und die Nabelschnur vonstatten gehen soll (DAVIES u. POTTER, 101; HULIN et al., 237). Pathologische Fruchtwasservolumina können folglich in jedem der genannten Organsysteme sowie in der Plazenta oder den Eihäuten ihre Ursache haben.

So überrascht es nicht, daß nach einer Zusammenstellung von HINSELMANN (219) bis zu 44% der Feten mit Polyhydramnie Mißbildungen aufweisen. Auch Rhesusinkompatibilität, Diabetes mellitus der Mutter und Mehrlingsschwangerschaften sind häufig mit einem Hydramnion kombiniert. Bei den Mißbildungen handelt es sich um Anomalien des zentralen Nervensystems wie Anenzephalie und Spina bifida, Fehlbildungen der Lunge sowie Ösophagus- und Darmatresien. SHRAND (463) hat übrigens festgestellt, daß Feten mit Darmstenosen distal der Papilla Vateri Galle erbrechen. Bei vermehrtem und grünverfärbtem Fruchtwasser ist also außer an den Morbus haemolyticus neonatorum und an den vorzeitigen Mekoniumabgang auch an eine Darmatresie zu denken. Eine zuverlässige Differentialdiagnose erlaubt in solchen Fällen die von DÉLÈZE et al. (104) eingeführte Messung der Gallensäurekonzentration im Fruchtwasser. BRUSIS et al. (65) haben gezeigt, daß sich Spaltbildungen des Neuralrohrs auch bei Vorliegen eines Hydramnions anhand erhöhter Alpha-Fetoproteinkonzentrationen im Fruchtwasser erkennen lassen.

Die Inzidenz des Hydramnions wird in der New Yorker Studie von QUEENAN und GADOW (397) mit 0,41% aller Schwangerschaften angegeben. Nur 1,7% dieser Fälle sind akute Polyhydramnien, die innerhalb weniger Tage ein bedrohliches Ausmaß erreichen können. Das akute Hydramnion muß nach dem heutigen Erkenntnisstand als eigenständiges Krankheitsbild angesehen werden. Im Unterschied zu dem wesentlich häufigeren chronischen Hydramnion tritt es beinahe immer im zweiten Trimenon auf und führt fast ausnahmslos zum Absterben der Frucht. Dabei ist

hervorzuheben, daß die Feten meist völlig normal entwickelt sind. WEIR et al. (537), die akute Polyhydramnien nur bei Zwillingschwangerschaften in der 21.-28. Woche gesehen haben, vertreten die Ansicht, der Schlüssel zum Verständnis des akuten Hydramnions liege in der besonders störanfälligen Entwicklung von Gefäßverbindungen zwischen den beiden fetoplazentaren Kreisläufen in diesem Stadium der Schwangerschaft. Es muß dann jedoch offenbleiben, wie es bei den in der Literatur beschriebenen Einlingsschwangerschaften (s. z.B. QUEENAN, 397) zur Ausbildung einer akuten Polyhydramnie kommen konnte.

Wenn die Beschwerden der Mutter zum Eingreifen zwingen, ist schon seit alters her die therapeutische Amniozentese durchgeführt worden (214, 556, 397, 537), obgleich der Abort dadurch nur selten verhindert werden kann (387). Das chronische Hydramnion hingegen erfordert meist keine Therapie, bedarf jedoch als mögliches Symptom einer fetalen Mißbildung einer weiteren Abklärung.

## 2. Oligohydramnie

Die Oligohydramnie, d.h. eine extreme Verminderung des Fruchtwasservolumens, ist klinisch kaum von einer allgemeinen Mangelentwicklung von Fetus und Plazenta zu unterscheiden. Eine qualitative Diagnose ist durch die Ultraschalltechnik möglich (93, 310, 385); exakte Messungen der Fruchtwassermenge, etwa durch die Farbstoffverdünnungsmethode (103), werden wegen der hohen Belastung kaum vorgenommen.

Schreibt man die allmähliche Abnahme des Fruchtwasservolumens gegen Ende der normalen Schwangerschaft dem physiologischen Altersprozeß der Plazenta zu, so müßte eine Oligohydramnie auf eine vorzeitige Einschränkung der Funktion des Kyemas hindeuten. Tatsächlich belegen mehrere Untersuchungen (130, 156, 93, 385) einen Zusammenhang zwischen Oligohydramnie und

plazentofetaler Insuffizienz bei Übertragung, Präeklampsie und essentieller Hypertonie.

Es scheint naheliegend, die ultrasonographische Diagnose einer Oligohydramnie als Hinweis auf eine Kyemainsuffizienz mit Mangelentwicklung des Feten zu werten. So fanden MANNING et al. (310) bei 90% der von ihnen festgestellten Oligohydramnien hypotrophe Neugeborene mit einer auf das Zehnfache erhöhten perinatalen Sterblichkeit. Umgekehrt haben PHILIPSON et al. (385) jedoch ermittelt, daß sich nur 16% der Mangelgeburten durch eine Oligohydramnie ankündigen. Als Suchmethode ist die Bestimmung der Fruchtwassermenge sicherlich wenig geeignet, doch sollte ein bei der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung festgestellter Fruchtwassermangel nicht unbeachtet bleiben und das Augenmerk des Geburtshelfers auf die anderen Zeichen der intrauterinen Mangelentwicklung lenken.

Auffallend häufig wird die Oligohydramnie bei bestimmten Mißbildungen angetroffen. Am bekanntesten ist wohl das POTTER-Syndrom mit platter Nase, fliehendem Kinn und mangelhaft differenzierten Ohrmuscheln bei beidseitiger Nierenagenesie (396). Heute wird die fehlende Urinausscheidung des Feten als Ursache des Fruchtwassermangels angesehen und die von POTTER beschriebenen Gesichtszüge als Folge der Kompression des Feten im Uterus, zumal BAIN et al. (17) solche Gesichtsmißbildungen auch bei Oligohydramnien anderer Ursache gesehen haben. DUNN, der sich in mehreren Veröffentlichungen mit diesem Thema befaßt hat (Lit. s. DUNN, 125), führt auch Mißbildungen wie Skoliosen, Fußdeformierungen und Hüftgelenkdysplasien auf Zwangshaltungen des Feten im Uterus zurück, die unter anderem durch einen Fruchtwassermangel bedingt sein können.

Ob allerdings die von GOODLIN et al. (189) kürzlich propagierte Erhöhung des mütterlichen Plasmavolumens durch massive parenterale Flüssigkeitszufuhr tatsächlich zu einer verstärk-

ten Fruchtwasserproduktion führt und ob dies klinisch sinnvoll ist, kann zur Zeit noch nicht beurteilt werden.

### C. Diagnose des Blasensprungs

Ein vorzeitiger Sprung der Fruchtblase sollte möglichst früh erkannt werden, da die Infektionsgefährdung des Feten nach dem Ereignis kontinuierlich zunimmt und somit der Zeitfaktor das geburtshilfliche Vorgehen mitbestimmt.

Im allgemeinen ist das aus der Scheide abfließende Fruchtwasser an Farbe und Geruch zu erkennen, oder der Flüssigkeitsabgang aus dem Zervikalkanal wird bei der Spekulumstellung direkt sichtbar. Für die Fälle, in denen keine eindeutige Aussage getroffen werden kann, wurden im Laufe der Jahre drei Kriterien zur Beurteilung des Scheideninhalts entwickelt: die Azidität, das Vorhandensein geformter Fruchtwasserbestandteile und das Kristallisationsverhalten.

Mit der einfachen Lackmusprobe stellte GOLD (178) bereits 1927 fest, daß sich der pH-Wert des Vaginalsekrets durch die Zumischung von Fruchtwasser in den alkalischen Bereich verschiebt. Anderen Forschern gelang zu dieser Zeit der mühsame Nachweis von Lanugohaaren oder Vernixschuppen im Scheidenaspirat (Lit. s. SREDL, 428). Mit der PAPANICOLAOU-Färbung machte BOURGEOIS (49) beim vorzeitigen Blasensprung Fruchtwasserzellen im Vaginalausstrich sichtbar. Trotz ihrer nicht unkomplizierten Durchführung fand diese Methode klinische Anwendung (182, 266), bis AVERETTE et al. (14) eine Schnellfärbung mit Pinacyanolchlorid vorstellten. Dabei erscheinen die Vernixzellen transparent im Unterschied zu den blauen Vaginalzellen. Im gleichen Jahr veröffentlichte KITTRICH (255) seine Ergebnisse mit der Nilblausulfatfärbung, bei der sich die fetthaltigen Hautepithelien orange, alle anderen Elemente dagegen blau färben. In Konkurrenz zur Zytodiagnostik trat NEUHAUS (361) mit seinem Kristallisationstest: das Auftreten farnkrautähnlicher Kristallisationsfiguren im luftgetrockneten Ausstrichpräparat läßt auf das Vorhandensein

von Fruchtwasser schließen. HOHLBEIN und HEIDINGSFELDER (225) sowie SMITH und CALLAGAN (478) mußten jedoch feststellen, daß dieser Test (wie übrigens auch die pH-Messung) bei Mischung des Fruchtwassers mit Urin, Blut oder größeren Mengen Zervikalschleims unbrauchbar ist.

GORODESKI et al. (192) haben die pH-Messung, den Kristallisationstest und die Nilblausulfatfärbung bei über 500 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung einem Vergleich unterzogen. Dabei wiesen alle drei Methoden hohe Ungenauigkeitsraten auf: Die Häufigkeit falsch positiver Befunde lag zwischen 11% und 25%, und selbst bei Kombination der drei Verfahren kamen Fehlbeurteilungen vor, insbesondere wenn der Blasensprung bereits länger zurücklag.

Erst kürzlich haben ROCHELSON et al. (414) einen Latex-Agglutinationstest, der als Suchtest für Alpha-Fetoprotein angeboten wird, erfolgreich zum Nachweis von Fruchtwasser im Scheidenaspirat eingesetzt. Vielleicht ergibt sich hier eine weitere Möglichkeit, zweifelhafte Befunde zu überprüfen.

Für die Fälle, die sich einer Beurteilung durch die genannten Methoden entziehen, haben ATLAY und SUTHERST (10) empfohlen, über eine Amniozentese Farbstoff in den Fruchtsack zu injizieren, um bei dessen Austritt in die Vagina den Blasensprung sicher beweisen zu können. Doch wurden beim Feten Hämolysen, Methämoglobinämien und Tachykardien beobachtet, die wohl auf einer toxischen Wirkung des verwendeten Methylenblau auf das Blutzellsystem beruhen (80, 480, 315).

#### D. Fruchtwasserembolie

Das Krankheitsbild der Fruchtwasserembolie wurde erstmals 1926 von MEYER (323) in Brasilien beschrieben und mit einer Einschwemmung von Fruchtwasser in den mütterlichen Kreislauf in Zusammenhang gebracht. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur schwanken zwischen 1:8.000 und 1:37.000 Lebendge-

burten (462, 6). Auch heute noch ist die Fruchtwasserembolie einer der gefährlichsten Zwischenfälle in der Geburtshilfe.

Das klinische Bild ist geprägt von plötzlich einsetzender Atemnot und Zyanose unter der Geburt, meist während der Austreibungsperiode. Unter den Zeichen eines akuten Cor pulmonale kann es zum Atem- und Kreislaufstillstand kommen. Wird diese Phase überlebt, folgt eine ausgeprägte Gerinnungsstörung, die sich meist als unstillbare uterine Blutung äußert. Fast alle Patientinnen sterben innerhalb weniger Stunden im kardiogenen oder hämorrhagischen Schock (Über-sichten s. 462, 194, 6, 195, 441). Betroffen sind in erster Linie ältere Mehrgebärende mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. Oft sind durch vorausgegangene Kaiserschnitte oder Zervixrisse unphysiologische Gefäßeröffnungen am Uterus entstanden, die eine Kommunikation zwischen fruchtwasserhaltigen Räumen und dem mütterlichen Gefäßsystem erklären können. SEGER, LEMTIS und HOFFBAUER (450) vermuten, daß beim Rückenlage-Schocksyndrom nach plötzlicher Entlastung der unteren Hohlvene das distal der Kompressionsstelle gestaute Blut nach dem Prinzip einer Wasserstrahlpumpe Fruchtwasserbestandteile aus eröffneten Uterusgefäßen mit sich reißt. Allerdings ist noch unentschieden, ob nicht auch bei normalen Geburten in gewissem Umfang Amnionflüssigkeit in die mütterliche Blutbahn übertritt, ohne die Symptome einer Fruchtwasserembolie hervorzurufen.

Die Diagnose des Pathologen stützt sich auf den Nachweis von Fruchtwasserbestandteilen wie Lanugohärchen, Vernixflocken oder Mekonium in den Lungenkapillaren. In Einzelfällen konnten sogar im akuten Stadium Vernixflocken im Lungenarterienblut nachgewiesen werden (112). Die Embolisierung der Lungengefäße vermag zwar die akute respiratorische Insuffizienz und die Rechtsherzbelastung zu erklären, nicht jedoch die in der zweiten Phase krankheitsbestimmende Gerinnungsstörung.

Bekanntlich läßt sich im Blut jeder Schwangeren eine zunehmende Gerinnungsneigung feststellen, die ihr Maximum zum

Zeitpunkt der Geburt und im Wochenbett hat (199). Zugleich nehmen die gerinnungsfördernden Eigenschaften des Fruchtwassers gegen Ende der Schwangerschaft deutlich zu. Dies macht das Zustandekommen einer massiven intravasalen Gerinnung mit nachfolgender Verbrauchskoagulopathie bei der Einschwemmung von Fruchtwasser in das mütterliche Blut verständlich.

Im Gegensatz zu den pathologisch-anatomischen Befunden bei der disseminierten intravasalen Gerinnung anderer Ursache lassen sich die Mikrothromben bei der Fruchtwasserembolie fast ausschließlich in der Lunge nachweisen, und zwar in der Nachbarschaft geformter Fruchtwasserbestandteile. Für diesen pathophysiologisch wohl entscheidenden Mechanismus hat die Arbeitsgruppe um SCHMID und COTTIER (441) den Begriff der "pulmonal disseminierten intravasalen Gerinnung" geprägt. Die nach kurzer Zeit auftretende Ungerinnbarkeit des Blutes wird einer überschießenden Fibrinolyse zugeschrieben, die sich laborchemisch in Veränderungen des Fibrinogens und seiner Spaltprodukte äußert. Zu Fragen der Diagnostik und Therapie sei auf die Arbeit von GRAEFF (195) verwiesen. Wir wollen im folgenden lediglich einige interessante Aspekte der neueren Literatur hervorheben.

So beschreibt THOMSEN (507) eine Schwangerschaft bei liegendem Intrauterinpeissar, die mit einer tödlichen Fruchtwasserembolie endete, und weist auf drei ähnliche Fälle in der Literatur hin.

CORRIDAN et al. (87) sahen einen mütterlichen Todesfall durch eine Fruchtwasserembolie vor der Geburt. Hierbei soll die durch eine Nabelschnurumschlingung verursachte vorzeitige Plazentalösung in Verbindung mit einem Einriß der Eihäute den Übertritt von Fruchtwasser in den Kreislauf der Mutter ermöglichen haben.

Sehr zu denken gibt schließlich eine Veröffentlichung aus den USA (198), wo in den Jahren 1972-1978 fünfzehn tödliche Fruchtwasserembolien im Zusammenhang mit Schwangerschaftsab-

brüchen jenseits der zwölften Schwangerschaftswoche registriert wurden.

## E. Fruchtwasseruntersuchungen

### 1. Pränatale Diagnostik von Erbkrankheiten

In einer umfangreichen Übersicht führen STEPHENSON und WEAVER (489) 182 verschiedene Krankheitszustände des Feten auf, die beim heutigen Stand der pränatalen Diagnostik in utero erkannt werden können; dabei ist die große Gruppe der Chromosomenanomalien nicht einmal aufgeschlüsselt.

Neben Sonographie und Fetoskopie nimmt die Untersuchung des Fruchtwassers eine zentrale Rolle in der vorgeburtlichen Diagnostik ein. Sie umfaßt im allgemeinen Chromosomenanalyse und Alpha-Fetoproteinbestimmung, bei besonderer Fragestellung auch Enzymuntersuchungen. Damit können Chromosomenanomalien, Mißbildungen des zentralen Nervensystems und angeborene Stoffwechseldefekte in vielen Fällen bereits in der Frühschwangerschaft erkannt werden.

Große Studien zur Fruchtwasserdiagnostik liegen unter anderem aus den Vereinigten Staaten (322, 365, 177), aus Großbritannien (79), Frankreich (48, 497), den Niederlanden (518) und Kanada (466) vor. Besonders umfangreich ist eine von GALJAARD (157) erstellte Sammlung von mehr als 6.000 Fällen aus verschiedenen europäischen Ländern.

In der Bundesrepublik Deutschland hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) mit ihrem Schwerpunktprogramm "Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte" in den Jahren 1972 bis 1979 den Aufbau leistungsfähiger Laboratorien unterstützt und die Dokumentation sämtlicher Untersuchungsergebnisse der nunmehr über dreißig Zentren ermöglicht. Zur Zeit liegen Daten über 10.431 Fälle vor (107). Im Rahmen dieser Studie (im folgenden DFG-Studie genannt) wurden sechs

Risikofaktoren definiert, bei deren Vorliegen eine Fruchtwasseruntersuchung angezeigt ist:

- erhöhtes Alter der Mutter
- vorausgegangene Schwangerschaft mit DOWN-Syndrom oder einer anderen Chromosomenanomalie
- balancierte chromosomale Strukturaberration bei einem Elternteil
- X-chromosomal-rezessiv vererbbares Leiden in der Familie
- angeborene Stoffwechseldefekte in der Familie
- Neuralrohrdefekte in der Familie

#### a. Chromosomendiagnostik

Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei Neugeborenen wird auf 0,5-1% geschätzt. Nach Angaben von MURKEN und ALBERT (348) werden in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 3.000 Kinder mit einer Chromosomenstörung geboren. Dabei steht die Trisomie 21 (DOWN-Syndrom) an erster Stelle. Nach MIKKELSEN und STENE (326) kommen auf 1.000 Neugeborene in Europa ein bis zwei mongoloide Kinder. Ähnliche Zahlen liegen aus den USA, Kanada und Japan vor (324). Mit wesentlich geringerer Häufigkeit folgen die Trisomie 18 (EDWARDS-Syndrom), die Trisomie 13 (PÄTAU-Syndrom), die Strukturanomalien und die Aberrationen der Geschlechtschromosomen (389). POLANI et al. (390) sowie FERGUSON-SMITH (140, 141, 142) haben in den Jahren 1976-1979 darauf hingewiesen, daß bei Fruchtwasseruntersuchungen bis zu einem Drittel mehr Fälle von Trisomie 21 gefunden werden, als es die Neugeborenenstatistik für das jeweilige Alter der Mutter erwarten läßt. Erklärungsversuche verschiedener Autoren für dieses Problem werden von MIKKELSEN (324) diskutiert: eine erhöhte Abortrate von Feten mit Trisomie 21 in der zweiten Schwangerschaftshälfte, eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit in nicht erkannten Fällen und/oder ein Ansteigen der Inzidenz in den letzten Jahren. Nicht zuletzt darf aber auch vermutet werden, daß mittlerweile ein beträchtlicher Teil der genetisch belasteten Frauen die pränatale Chromosomendiagnostik in Anspruch nimmt, so daß

es zu einer relativen Zunahme der in utero erkannten Trisomien bei gleichzeitiger Abnahme der ausgetragenen Schwangerschaften mit einem mongoloiden Kind gekommen ist.

#### 1) Chromosomenanalyse bei erhöhtem Alter der Mutter

Die Bedeutung des mütterlichen Alters für das Auftreten von Chromosomenanomalien ist seit langem bekannt (Lit. s. MIKKELSEN, 324). FERGUSON-SMITH (141) beziffert die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit einem DOWN-Syndrom zu bekommen, auf 0,84% bei Müttern zwischen 30 und 35 Jahren, auf 2,31% bei Müttern zwischen 35 und 39 Jahren und auf 4,87%, wenn die Mutter 45 Jahre und älter ist. Bei jüngeren Frauen ist die Gefahr einer Abortinduktion durch die Amniozentese höher einzuschätzen als das Risiko, ein mongoloides Kind zur Welt zu bringen. Daher sollten bei Schwangeren unter 35 Jahren keine Fruchtwasserpunktionen vorgenommen werden, sofern nicht weitere Indikationen vorliegen.

In der DFG-Studie (107) entfielen 86,4% der Fruchtwasseruntersuchungen auf Frauen über 35 Jahre; in 2,4% dieser Fälle wurde eine Chromosomenstörung festgestellt. In einer Zusammenfassung mehrerer europäischer Studien, in der auch die deutschen Daten enthalten sind, ermittelte FERGUSON-SMITH (142) bei 16.273 Schwangeren über 35 Jahren 2,37% pathologische Befunde, und eine Literaturzusammenstellung von MILUNSKY (329) über 17.859 untersuchte Frauen in der ganzen Welt ergab eine Häufigkeit von 2,6% festgestellten Chromosomenanomalien.

Die Vermutung, daß auch das Alter des Vaters beim Zustandekommen von Chromosomenaberrationen eine Rolle spielen könnte, wurde bereits 1955 von PENROSE (382) geäußert und mittlerweile von mehreren Forschergruppen bestätigt (487, 314, 133). MIKKELSEN et al. (325) gelang mittels spezieller Darstellungstechniken bei fünf von vierzig Kindern mit Trisomie 21 sogar der direkte Nachweis, daß das überzählige Chromosom 21 vom Vater stammte. Auch für andere Erbkrankheiten ist durch

die Untersuchung von FRIEDMAN (150) belegt, daß sie auf neue Mutationen in den Spermien zurückgehen, die bei älteren Vätern offenbar häufiger auftreten.

Bei Vätern über 41 Jahren wurde unabhängig vom Alter der Mutter eine signifikante Häufung von Trisomien und Aberrationen der Geschlechtschromosomen registriert. Unter Einbeziehung des väterlichen Alters ergeben sich folgende Risikozahlen für das Auftreten von Chromosomenstörungen (nach der DFG-Studie, 107):

- beide Eltern  $\geq$  41 Jahre: Risiko 5%
- Mutter  $\geq$  41 Jahre, Vater  $\leq$  40 Jahre: Risiko 4%
- Vater  $\geq$  41 Jahre, Mutter 35-40 Jahre: Risiko 2-3%
- beide Eltern  $\leq$  40 Jahre (Mutter 35-40 Jahre): Risiko 1-2%

Mütter unter 35 Jahren sind in dieser Untersuchung nicht erfaßt. Es wird jedoch empfohlen, auch bei jungen Müttern eine Chromosomenanalyse im Fruchtwasser durchzuführen, wenn der Vater 41 Jahre und älter ist, da von diesem Alter an ein starker "Vateralter-Effekt" gefunden wurde.

## 2) Chromosomenanalyse bei vorausgegangener Schwangerschaft mit DOWN-Syndrom oder einer anderen Chromosomenanomalie

Seit 1961 wurde verschiedentlich festgestellt (74, 208, 324), daß in Familien, die bereits ein mongoloides Kind haben, das Risiko für das erneute Auftreten einer Trisomie 21 höher ist, als es das Alter der Mutter erwarten läßt. FERGUSON-SMITH sprach 1978 von einer Wahrscheinlichkeit von 0,84% bei Müttern zwischen 30 und 35 Jahren (141).

Unter den von MIKKELSEN und STENE (327) beschriebenen 1.811 Fällen aus Westeuropa und Israel wurde sogar in 2,1% erneut eine Chromosomenanomalie diagnostiziert. Daher ist die Amniozentese in diesen Fällen nicht nur aus psychologischen Gründen indiziert.

Ein besonders hohes Wiederholungsrisiko scheint bei Frauen zu bestehen, die bei der Geburt des ersten Kindes mit Chromosomenaberration jünger als 25 Jahre waren. Die jüngste Auswertung der deutschen Gemeinschaftsstudie (107) bestätigt diese Tendenz. Auffallend ist, daß bei sechs der zehn pathologischen Befunde eine andere Chromosomenstörung vorlag als in der ersten Schwangerschaft.

### 3) Chromosomenanalyse bei elterlicher Strukturaberration

Eine weitere Indikationsgruppe stellen Familien dar, in denen ein Elternteil Träger einer balancierten Strukturaberration ist. Der betreffende Elternteil ist phänotypisch normal, da er das gesamte genetische Material besitzt. Die Familie fällt erst durch mehrere Aborte oder die Geburt von Kindern mit Chromosomenanomalien auf, denn es muß mit einem hohen Prozentsatz von Kindern mit unbalanciertem Karyotyp (Monosomien, Trisomien) gerechnet werden. Am häufigsten ist die Translokationstrisomie 21 bei elterlicher ROBERTSONscher Translokation.

In der DFG-Studie (107) sind bisher 118 pränatale Diagnosen aufgrund dieser Indikation dokumentiert. In zwölf Fällen wurden unbalancierte Karyotypen gefunden und die Schwangerschaft abgebrochen.

### 4) Diagnose von geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten

Einige Stoffwechselkrankheiten mit X-chromosomal rezessivem Erbgang können heute an Fruchtwasserzellen direkt nachgewiesen werden, wie z.B. das FABRY-Syndrom (49a), das MENKES-Syndrom (228), die LESCH-NYHANSche Krankheit (105) und das HUNTER-Syndrom (149, 288). Andere geschlechtsgebundene Erbkrankheiten sind noch nicht direkt diagnostizierbar, da der ihnen zugrundeliegende Enzymdefekt unbekannt oder mit den heutigen Methoden nicht nachweisbar ist. Es handelt sich dabei hauptsächlich um die Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE, das LOWE-TERRY-McLACHLAN-Syndrom und die Hämophilie.

Ist die Mutter Konduktorin für eine dieser Krankheiten, so kann lediglich eine pränatale Geschlechtsbestimmung durchgeführt und im Falle eines männlichen Feten ein Schwangerschaftsabbruch angeboten werden, obwohl nach den MENDELSchen Regeln nur die Hälfte der männlichen Nachkommen die Krankheit erbt.

In der DFG-Studie (107) wurden bisher 97 solcher Fälle untersucht. Achtundvierzigmal wurde ein männlicher Fetus diagnostiziert, und 30 Frauen entschlossen sich in dieser schwierigen Entscheidungssituation zu einem Schwangerschaftsabbruch. Erwartungsgemäß fanden sich sowohl kranke Kinder bei den ausgetragenen als auch gesunde Feten bei den abgebrochenen Schwangerschaften.

Als Methode für die Geschlechtsbestimmung kommt neben der Chromosomenanalyse an kultivierten Fruchtwasserzellen die Darstellung des dem X-Chromosom entsprechenden BARR-Körperchens bzw. des Y-Fluoreszenz-Körperchens am Nativzellpräparat in Frage (Näheres s. BRUSIS, 64).

Für die Chromosomenanalyse müssen die durch Amniozentese gewonnenen Zellen angezüchtet werden, ein Verfahren, das bis zu drei Wochen in Anspruch nimmt. Wie bei allen Zellkulturen muß mit dem Mißlingen der Anzüchtung und mit Kulturartefakten gerechnet werden. Die Geschlechtsdiagnose aus nativen Fruchtwasserzellen kann hingegen innerhalb von zwei Stunden gestellt werden. Dabei zeigt sich die 1970 von PEARSON et al. (381) eingeführte Darstellung des Y-Chromosoms mit Fluoreszenzfarbstoffen der seit den fünfziger Jahren durch die Arbeiten von FUCHS und RIIS (154) bekannten Auszählung der BARR-Körperchen überlegen. Durch Kombination beider Methoden kann nach Ansicht von LÁZLÓ et al. (285) sowie von WEITZEL und SCHWINGER (543) eine hohe Sicherheit der Diagnose erreicht werden.

Auf der Suche nach neuen Methoden zur intrauterinen Feststellung des Geschlechts bestimmten DÖRNER et al. (117) mit

dem Radioimmunoassay die Testosteronkonzentrationen im Fruchtwasser. Sie fanden bei männlichen Feten erheblich höhere Werte als bei weiblichen. Die Testosteronbestimmung ist seither an mehreren Zentren mit Erfolg eingesetzt worden (166, 250, 24, 102, 320, 386, 563, 25, 413), doch ist man sich in der Bewertung des neuen Verfahrens noch nicht einig. PIRANI et al. (386) geben z.B. an, daß in großen Untersuchungskollektiven immerhin 16% der gemessenen Hormonwerte nicht eindeutig sind.

FRIEDRICH und KÖRNER (152) haben kürzlich die radioimmunologische Testosteronbestimmung und die Darstellung der Y-Fluoreszenzkörperchen verglichen. Dabei lieferte die Testosteronbestimmung 94,8%, die Y-Körperchen-Untersuchung 97,8% richtige Diagnosen. In keinem Fall waren beide Testergebnisse gleichzeitig falsch. Nach Meinung der Autoren muß die zeit- und kostenintensive Chromosomenanalyse nur in 5-8% der Fälle durchgeführt werden, wenn nämlich die Ergebnisse von Hormonbestimmung und Y-Körperchen-Nachweis nicht übereinstimmen.

Auch bei den Gonadotropinen FSH und LH sind Konzentrationsunterschiede im Fruchtwasser männlicher und weiblicher Feten festgestellt worden (84, 24, 100, 25, 439), doch scheint nach den guten Erfolgen der Testosteronbestimmung das Interesse an der klinischen Erprobung ähnlicher Methoden gering zu sein.

In der Praxis sollte man sich nach wie vor bemühen, einen vollständigen Chromosomenstatus aus angezüchteten Zellen zu erstellen, um aus dem so gewonnenen Material ein Maximum an Informationen zu gewinnen und eventuelle Chromosomenanomalien nicht zu übersehen. Kerngeschlechtsbestimmung und Hormonkonzentrationsmessung sind jedoch als schnelle Orientierungsmethode und zur Absicherung für den Fall des Nichtangehens der Zellkultur von Bedeutung.

## b. Diagnostik von Stoffwechselanomalien

Die meisten angeborenen Stoffwechselkrankheiten werden autosomal-rezessiv vererbt und beruhen auf der Veränderung eines einzigen Gens, das für die Synthese eines bestimmten Enzyms verantwortlich ist. McKUSICK (316) führt in seinem Katalog der nach den MENDELschen Gesetzen vererbten Krankheiten über 500 autosomal-rezessiv vererbte Störungen auf. Die meisten dieser Krankheiten sind selten. Die Häufigkeit homozygoter und damit kranker Neugeborener liegt zwischen 1:1.600 bei der Mukoviszidose und 1:100.000 bei der Galaktosämie (158). Die Erfassung der phänotypisch unauffälligen heterozygoten Genträger in der Bevölkerung ist wegen der Seltenheit dieser Erkrankungen kaum praktikabel. Eltern werden meist erst dann als Genträger erkannt, wenn in der Familie ein Kind mit einer Erbkrankheit geboren wird. Die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres krankes Kind zu bekommen, ist auf 25% zu veranschlagen. Dieses hohe Risiko rechtfertigt zweifellos eine Fruchtwasseruntersuchung.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von NADLER (349) sowie NADLER und GERBIE (353) konnte bei einer Reihe von Stoffwechselkrankheiten der zugrundeliegende Enzymdefekt im Fruchtwasser bzw. an Fruchtwasserzellen nachgewiesen werden. Nach Angaben von MILUNSKY (329) sollen weltweit bisher über 100 verschiedene Stoffwechselanomalien intrauterin diagnostiziert worden sein. GALJAARD (159) berichtete über 632 pränatale Diagnosen bei Verdacht auf eine angeborene Stoffwechselstörung. Kranke, d.h. homozygote Feten wurden in 23% der Fälle diagnostiziert; das entspricht nahezu der theoretischen Wahrscheinlichkeit von 25%.

Aufstellungen sämtlicher pränatal erkennbarer Enzymdefekte können der Monographie von GALJAARD (160) sowie einer Übersicht von STEPHENSON und WEAVER (489) entnommen werden. Angesichts der ständigen Entwicklung neuer Methoden dürften diese Arbeiten von 1980 bzw. 1981 heute schon wieder überholt sein.

Wir möchten uns daher im folgenden auf einen tabellarischen Überblick über die zur Zeit am häufigsten diagnostizierten Stoffwechselkrankheiten beschränken und im Anschluß daran einige neuere Entwicklungen ausführlicher besprechen.

## 1) Lipidosen

|                                                        |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M. FABRY (geschlechtsgebunden)                         | BRADY et al. (49a)<br>GALJAARD et al. (162)                                                     |
| GM <sub>1</sub> -Gangliosidose                         | LOWDEN et al. (304)<br>BOOTH et al. (46)<br>KLEIJER et al. (264)<br>KUDOH et al. (277)          |
| GM <sub>2</sub> -Gangliosidose<br>Typ 1 (M. TAY-SACHS) | SCHNECK et al. (444)<br>O'BRIEN et al. (371)<br>PADEH u. NAVON (377)<br>RICHARDSON u. COX (409) |
| Typ 9 (M. SANDHOFF)                                    | DESNICK et al. (106)                                                                            |
| M. GAUCHER                                             | SCHNEIDER et al. (445)<br>KLEIJER et al. (264)                                                  |
| M. KRABBE                                              | SUZUKI et al. (494)<br>HARZER (211)                                                             |
| Metachromatische Leuko-<br>dystrophie                  | NADLER u. GERBIE (354)<br>VAN DER HAGEN et al. (514)                                            |
| Mukolipidose II                                        | AULA et al. (12)<br>GEHLER et al. (164)                                                         |
| M. NIEMANN-PICK                                        | EPSTEIN et al. (132)<br>PATRICK et al. (379)<br>WENGER et al. (545)                             |
| M. REFSUM                                              | NADLER u. GERBIE (353)                                                                          |
| M. WOLMAN                                              | PATRICK et al. (378)<br>COATES et al. (85)                                                      |
| M. FARBER<br>(Lipogranulomatose)                       | DULANEY et al. (124)                                                                            |

## 2) Mukopolysaccharidosen (MPS)

|                                           |                                                                               |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| MPS I/V (M. HURLER)                       | FRATANTONI et al. (149)<br>KLEIJER et al. (262, 264)                          |
| MPS II (M. HUNTER)                        | FRATANTONI et al. (149)<br>LIEBAERS et al. (288)<br>KLEIJER et al. (263, 264) |
| MPS III (M. SANFILIPPO)<br>Typ A<br>Typ B | HARPER et al. (209)<br>KLEIJER (260)                                          |
| MPS IV (M. MORQUIO)                       | VON FIGURA et al. (143)                                                       |
| MPS V/I (M. SCHEIE)                       | BACH et al. (16)<br>KLEIJER et al. (262)                                      |
| MPS VI (M. MAROTEAUX-LAMY)                | KLEIJER et al. (265)                                                          |
| MPS VII (Glukuronidase-Mangel)            | GLASER u. SLY (171)                                                           |

Eine Übersicht über die Störungen des Mukopolysaccharidstoffwechsels geben CANTZ und GEHLER (72).

## 3) Störungen des Aminosäurenstoffwechsels

|                          |                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------|
| Ahornsirupkrankheit      | DANCIS (98)<br>WENDEL u. CLAUSSEN (544)       |
| Cystinose                | SCHNEIDER et al. (447)<br>STATES et al. (484) |
| Methylmalonazidurie      | MORROW et al. (338)<br>NAKAMURA et al. (357)  |
| Propionazidämie          | GOMPERTS et al. (187)                         |
| Argininosuccinylazidurie | GOODMAN et al. (191)                          |
| Citrullinämie            | ROERDINK et al. (416)                         |
| Histidinämie             | MELANCON et al. (318)                         |
| Homocystinurie           | FLEISCHER et al. (145)                        |
| Cystathionurie           | FRIMPTER et al. (153)                         |

#### 4) Störungen des Kohlehydratstoffwechsels

|                              |                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Galaktosämie                 | NADLER (349)<br>FENSOM et al. (138)                                         |
| Glykogenose II (M. POMPE)    | NADLER u. MESSINA (355)<br>GALJAARD et al. (161)<br>NIERMEIJER et al. (367) |
| Glykogenose III (M. CORI)    | JUSTICE et al. (251)                                                        |
| Glykogenose IV (M. ANDERSEN) | HSU u. HIRSCHHORN (229)                                                     |
| Fucosidose                   | DURAND et al. (127)                                                         |
| Mannosidose                  | ÜCKERMAN (373)                                                              |

#### 5) Sonstige Stoffwechselstörungen

|                                                         |                                                                                  |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| LESCH-NYHAN-Syndrom<br>(geschlechtsgebunden)            | DE MARS et al. (105)<br>RICHARDSON u. COX (409)<br>HALLEY u. HEUKELS-DULLY (201) |
| Xeroderma pigmentosum                                   | RAMSAY et al. (399)<br>HALLEY et al. (202)                                       |
| Mangel an saurer Phosphatase                            | NADLER u. EGAN (352)                                                             |
| Mangel an alkalischer<br>Phosphatase (Hypophosphatasie) | RUDD et al. (423)<br>RATTENBURY et al. (404)                                     |
| MENKES-Syndrom<br>(geschlechtsgebunden)                 | HORN (228)                                                                       |
| kombinierter Immundefekt                                | HIRSCHHORN et al. (221)<br>AITKEN et al. (4)                                     |
| Hypercholesterinämie                                    | BROWN et al. (62)                                                                |
| Pyruvatcarboxylase-Mangel                               | MARSAC et al. (311)                                                              |

#### 6) Mukoviszidose

Die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Rasse, die zystische Fibrose oder Mukoviszidose (etwa ein Fall auf 1.600 Geburten), war lange Zeit einer intrauterinen Diagnose nicht zugänglich, da der ihr zugrundeliegende Enzymdefekt unbekannt ist. Erst die Entdeckung von RAO und NADLER (401, 402) sowie RAO et al. (403), daß in Speichel und Plasma

von Mukoviszidose-Kranken die Aktivität der Argininesterase wesentlich niedriger ist als beim Gesunden, brachte eine neue Entwicklung in Gang.

Zur Bestimmung der Aktivität dieses Enzyms führten WALSH PLATT et al. (532, 533) das künstliche Substrat 4-Methylbenzylglycylguanidinobenzoat (MUGB) ein. Damit konnte sie den Argininesterasemangel auch in den Hautzellen erkrankter Kinder nachweisen. Nun stand einer Anwendung in der pränatalen Diagnostik nichts mehr im Wege.

Tatsächlich konnten WALSH und NADLER (530) kurz darauf die ersten intrauterinen Diagnosen der Mukoviszidose aufgrund eines Mangels an MUGB-reaktiven Proteasen im Fruchtwasser stellen. Sie bestimmten daraufhin die MUGB-Reaktivität von mehr als 1.000 Fruchtwasserproben (531), um einen Normbereich zu ermitteln. Die Überprüfung der Methode von NADLER et al. durch DANN und BLAU (99) sowie durch TRAVERS et al. (509) erbrachte jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. In diesem Zusammenhang muß die These von BRANCHINI et al. (51) erwähnt werden, es handele sich bei den MUGB-reaktiven Proteasen um nichts anderes als Albumin. Der Beweis hierfür steht allerdings noch aus.

Wir müssen uns der Meinung von BROCK und HAYWARD (58) anschließen, daß einer Mutter, die bereits ein Kind mit zystischer Fibrose geboren hat, derzeit keine Hoffnungen auf eine verlässliche pränatale Diagnose bei einer weiteren Schwangerschaft gemacht werden dürfen.

## 7) Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Nachdem JEFFCOATE et al. (246) erhöhte Konzentrationen an 17-Ketosteroiden und Pregnantriol im Fruchtwasser eines Feten mit AGS festgestellt hatten, konnte diese Krankheit von mehreren Arbeitsgruppen anhand erhöhter Steroidspiegel erfolgreich diagnostiziert werden (148, 333, 356). Daneben

wurden jedoch auch Fälle bekannt, in denen das Kind trotz unauffälliger Hormonkonzentrationen im Fruchtwasser krank war (321, 365).

Wegbereitend für die Erprobung neuer Methoden war die Entdeckung von DUPONT et al. (126), daß das für den 21-Hydroxylasemangel beim AGS verantwortliche Gen mit dem HLA-System (human lymphocyte antigen system) gekoppelt vererbt wird. Folglich tritt innerhalb einer Familie die Krankheit immer zusammen mit einem bestimmten HLA-Typ auf. Im Jahre 1979 wurde die HLA-Typisierung von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander mit Erfolg in der pränatalen Diagnostik des AGS eingesetzt (88, 392, 557).

Bei einem Vergleich der Methoden an 15 Schwangerschaften kamen WURSTER et al. (558) jedoch zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons schneller durchzuführen, einfacher zu wiederholen und bei Vorliegen eines genügend großen Normalkollektivs zuverlässiger ist als die HLA-Typisierung kultivierter Fruchtwasserzellen.

Die Technik der Genkopplungsanalyse kann unter bestimmten Voraussetzungen auch in der pränatalen Diagnose der Hämophilie eingesetzt werden, wie es EDGELL et al. (129) gezeigt haben. Ansonsten muß für die Erkennung der Hämophilie wie auch der Hämoglobinopathien Fetalblut gewonnen werden, was heute durch die Fetoskopie möglich geworden ist. Dabei wird der Fet durch ein Endoskop betrachtet, und es besteht die Möglichkeit zur Blutentnahme aus der Nabelschnur.

## 8) Schilddrüsenstörungen

Die Bedeutung des Hypothyreose-Screenings beim Neugeborenen ist seit langem unumstritten, da bekannt ist, daß der Erfolg einer Therapie um so größer ist, je früher sie eingeleitet wird (s. KLEIN et al., 266). Die Untersuchungen von SMITH et al. (477) haben jedoch gezeigt, daß auch bei Behandlungsbe-

ginn im Neugeborenenalter nur ein Teil der Kinder eine normale Intelligenz entwickelt.

Berichte von VAN HERLE et al. (515) und von LIGHTNER et al. (291) über die erfolgreiche intrauterine Hormonbehandlung von Feten, deren Mütter sich während der Schwangerschaft einer Radiojodtherapie unterzogen hatten, brachte die Diskussion über den möglichen Wert einer pränatalen Schilddrüsendiagnostik in Gang.

Als Indikator der fetalen Schilddrüsenfunktion wurde von CHOPRA und CRANDALL (81) das sogenannte reverse Trijodthyronin ( $rT_3$ ) angesehen, ein biologisch inaktives Trijodthyronin, welches ebenso wie das aktive Trijodthyronin durch Dejodierung aus Thyroxin entsteht. Wie auch die Arbeitsgruppe um MEINHOLD und SALING (317) nachweisen konnte, ist die Konzentration des reversen Trijodthyronins im fetalen Serum und im Fruchtwasser im Vergleich zum Erwachsenenserum hoch, während die Konzentration des aktiven Trijodthyronins niedrig ist. Offenbar verändert der Fetus Thyroxin vor allem zu  $rT_3$ , so daß der Fruchtwasserspiegel dieses Hormons ein Gradmesser der fetalen Schilddrüsenfunktion ist. Diese Ansicht wird auch von TELLER (499) und FRIEDRICH et al. (151) geteilt.

Besteht der Verdacht auf eine Unterfunktion der Schilddrüse des Feten, z.B. bei familiärer Vorbelastung mit erblichen Schilddrüsenstörungen oder bei thyreostatischer Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft, so ist heute eine  $rT_3$ -Messung im Fruchtwasser zu erwägen. Eine besondere Indikation ergibt sich im Anschluß an Amnio- oder Fetographien mit jodhaltigen Kontrastmitteln, da, wie aus einer Arbeit von LINDINGER und HUHN. (298) hervorgeht, nach derartigen Eingriffen bereits mehrere Kinder mit hypothyreoten Strumen geboren wurden.

## c. Diagnostik von Mißbildungen

### 1) Alpha-Fetoprotein

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) gehört zu den sogenannten karzi-noembryonalen Antigenen, einer Gruppe von Proteinen, die während der Embryonal- und Fetalzeit produziert werden, im erwachsenen Organismus jedoch nur noch in Spuren nachweisbar sind. Dagegen kommt es im Zusammenhang mit bestimmten Erkrankungen, insbesondere bösartigen Neubildungen, wieder zu einer verstärkten Produktion dieser Stoffe.

Als erste Substanz dieser Protein-Reihe wurde 1956 von BERG-STRAND und CZAR (31) das Alpha-Fetoprotein entdeckt. Bei der Auswertung der Plasmaelektrophorese eines Feten fanden sie zwischen der Albumin- und der  $\alpha_1$ -Globulinbande eine Proteinfraktion, die im mütterlichen Serum nicht vorhanden war.

Nachdem diese Substanz auch von anderen Autoren beschrieben worden war, legte die International Agency for Research on Cancer die Bezeichnung "Alpha-Fetoprotein" offiziell fest. Seit etwa zehn Jahren hat sich auch die Abkürzung AFP eingebürgert (s. dazu LAU u. LINKINS, 283).

Erst zehn Jahre nach der Entdeckung des AFP legten GITLIN und BOESMAN (167) ihre bis heute allgemein akzeptierte Studie über die AFP-Serumkonzentrationen von der Embryonalzeit bis zum Neugeborenenalter vor. Demnach erscheint das AFP kurz vor der 7. Schwangerschaftswoche im Serum und erreicht in der 13. Schwangerschaftswoche mit ungefähr 3 mg/ml seine maximale Konzentration. Durch die schnelle Zunahme des fetalen Blutvolumens im Verhältnis zu seiner AFP-Produktion fällt dann die Konzentration bis zur Geburt auf 20-50  $\mu$ g/ml ab. Im Neugeborenen Serum wird das AFP einer Halbwertszeit von fünf Tagen in der ersten und von zwei Tagen in der zweiten Lebenswoche rasch abgebaut.

In späteren Untersuchungen beschäftigten sich GITLIN und seine Mitarbeiter mit der Frage nach dem Entstehungsort des AFP. Wie sie zunächst an Rattenembryos (168), später (169, 170) auch an Zellkulturen menschlicher Embryos autoradiographisch nachweisen konnten, wird das AFP in der fetalen Leber und im Dottersack gebildet. Nach der Degeneration des Dottersacks in der 12. Schwangerschaftswoche übernimmt die Leber den Hauptanteil der Produktion. Kleinere Mengen werden im Magen-Darm-Trakt und möglicherweise auch in Niere und Plazenta synthetisiert.

Im mütterlichen Serum hatten GITLIN und BOESMAN (168) mit ihrer immunochemischen Nachweismethode kein AFP finden können. Erst nachdem ROUSHLATI und SEPPÄLÄ einen 1000mal empfindlicheren Radioimmunoassay entwickelt hatten (425), konnten sie im Jahre 1972 im Serum gesunder Erwachsener AFP-Konzentrationen nachweisen, die mit 4,0-10,5 ng/ml weit unter dem Serumwert des Neugeborenen liegen (426).

Noch im gleichen Jahr veröffentlichten SEPPÄLÄ und ROUSHLATI (455) die ersten Daten über AFP im Schwangerenserum. Die Konzentrationen betragen 18-119 ng/ml im ersten, 96-302 ng/ml im zweiten und 160-550 ng/ml im dritten Trimenon, sind also gegenüber den Werten Nichtschwangerer deutlich erhöht.

In der Amnionflüssigkeit hatten GITLIN und BOESMAN (167) bereits in der 6. Schwangerschaftswoche Spuren von AFP nachgewiesen. Mit dem Radioimmunoassay bestimmten nun SEPPÄLÄ und ROUSHLATI (456) erstmals das Fruchtwasser-AFP über den gesamten Schwangerschaftsverlauf. Danach liegt das AFP zwischen der 13. und 18. Schwangerschaftswoche in einer Konzentration von 2,8-26 µg/ml mit einem Maximum in der 15. Woche vor. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft fällt die Konzentration auf Werte im Nanogrammbereich ab.

Die Aussagekraft erhöhter Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen erstreckt sich - man möchte sagen bedauerlicherweise - auf eine Fülle von unterschiedlichen fetalen Zuständen.

Als erste beschrieben BROCK und SUTCLIFFE (59) im Jahre 1972 hohe AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser von Frauen, die ein Kind mit Anenzephalie oder Spina bifida zur Welt brachten.

MILUNSKY und ALPERT (330) fanden erhöhte Konzentrationen außer bei der Anenzephalie beim TURNER-Syndrom, bei der Trisomie 18 und beim verhaltenen Abort.

WIŚNIEWSKI et al. (554) berichteten über sechs Fälle von intrauterinem Fruchttod in der Frühschwangerschaft mit AFP-Anstieg im Fruchtwasser. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit von SELLER et al. (452), die 54 Spontanaborte mit intakt gebliebener Fruchtblase untersuchten. Bei 22 von 29 Feten ohne sichtbare Anomalien fanden sie im Fruchtwasser AFP-Konzentrationen unter 50  $\mu\text{g/ml}$ . Dagegen lagen die Werte bei zehn von elf Feten mit Neuralrohrdefekt und bei drei von vier Feten mit TURNER-Syndrom deutlich höher.

WHYLEY et al. (552) untersuchten das Fruchtwasser von 60 rhesussensibilisierten Frauen. Bei leichter, mittlerer und auch bei schwerer Erythroblastose, sofern sie von den Kindern überlebt wurde, lagen die AFP-Konzentrationen im Normbereich. Erhöhte Werte hatten dagegen 42% der Feten, die intrauterin oder perinatal verstarben, so daß dem AFP möglicherweise eine prognostische Bedeutung zukommt.

KJESSLER et al. (256, 257, 258) fanden bei der hauptsächlich in Finnland vorkommenden kongenitalen Nephrose erhöhte AFP-Werte in der Amnionflüssigkeit. Von einer erfolgreichen Anwendung dieser Beobachtung in der pränatalen Diagnostik berichteten SEPPÄLÄ et al. (454) im Jahre 1976: Bei neun Schwangeren, die bereits ein Kind mit kongenitaler Nephrose geboren hatten, wurde eine Amniozentese durchgeführt. In sieben Fällen war die AFP-Konzentration normal, und es kam zur Geburt eines gesunden Kindes. In zwei Fällen wurde aufgrund hoher AFP-Werte die Schwangerschaft abgebrochen. An den Nieren dieser Feten konnten die typischen morphologischen Veränderungen der kongenitalen Nephrose nachgewiesen werden.

DE BRUIJN und HUISJES (103) fügten der Reihe der fetalen Anomalien, die mit erhöhtem Fruchtwasser-AFP einhergehen, 1975 einen Fall von Omphalozele hinzu.

In einer Zusammenstellung seiner bisherigen Forschungsergebnisse berichtete SEPPÄLÄ (453) 1975 über insgesamt 39 Fälle mit erhöhtem Fruchtwasser-AFP bei Anenzephalus, Enzephalozele, Hydrozephalus, Ösophagusatresie, FALLOTscher Tetralogie, intrauterinem Fruchttod, Rhesussensibilisierung und Atemnotsyndrom.

Es erhebt sich die Frage, welche Mechanismen bei diesen so unterschiedlichen Störungen den verstärkten Übertritt von AFP ins Fruchtwasser bewirken.

Einige Erklärungsversuche hat 1976 BROCK (54) gegeben: Bei offenen Neuralrohrdefekten können fetale Blutbestandteile über eine freie Kommunikation zwischen Liquorraum und Amnionhöhle in das Fruchtwasser gelangen. Bei der Omphalozele erfolgt wahrscheinlich eine Transsudation von Plasmaproteinen über die Kapillaren der nach außen verlagerten Darmschlingen. Bei der kongenitalen Nephrose ist die Ursache der AFP-Erhöhung in einer pathologisch gesteigerten Eiweißfiltration durch die geschädigten Glomerula zu suchen. Eingeschränkte oder fehlende Aufnahme von Fruchtwasser durch den Feten führen bei Mißbildungen des Verdauungstrakts zu einer verminderten Elimination von AFP aus dem Fruchtwasser. Beim intrauterinen Fruchttod schließlich treffen zwei Faktoren aufeinander: das Sistieren der fetalen Schluckbewegungen und die Autolyse der Kapillaren, was die zum Teil erhebliche Konzentrationserhöhung erklärt.

Die von BROCK und SUTCLIFFE (59) erstmals beschriebene Erhöhung des AFP-Spiegels im Fruchtwasser bei offenen Neuralrohrdefekten ist inzwischen durch zahlreiche Untersuchungen belegt worden (55, 252, 261, 540, 541).

Die umfangreichste Datensammlung legte 1979 die U.K. Collaborative Study Group on Neural Tube Defects unter der Leitung von WALD und CUCKLE vor (525). An siebzehn Zentren in Großbritannien wurde das Fruchtwasser von 13.105 normalen und 385 Schwangerschaften mit fetalen Neuralrohrdefekten untersucht. Ziel der Studie war es in erster Linie, den Überschneidungsbereich zwischen den AFP-Konzentrationen von normalen Schwangerschaften und von Schwangerschaften mit mißgebildeten Feten festzustellen und durch die Definition geeigneter Grenzwerte die Zahl der Fehldiagnosen zu senken. Die Obergrenze des Normalbereichs wurde schließlich in Abhängigkeit vom Gestationsalter als Vielfaches des Medianwerts definiert. BROCK (56) setzte den oberen Normwert bei seinen Untersuchungen fünf Standardabweichungen über dem Mittelwert an und erhielt damit ebenfalls kaum Fehldiagnosen.

Eine der häufigsten Ursachen falsch positiver Ergebnisse ist die Kontamination der Fruchtwasserprobe mit Blut. Wenn man bedenkt, daß die AFP-Konzentration in der Amnionflüssigkeit weniger als ein Hundertstel der fetalen Serumkonzentration beträgt, wird klar, daß schon geringste Blutbeimengungen - nach Schätzungen von DORAN et al. (114) bereits wenige Mikroliter - den AFP-Spiegel in einer Probe in den pathologischen Bereich verschieben können. Dies ist gerade bei offenen Neuralrohrdefekten kein seltenes Ereignis. In der Untersuchung von WALD und CUCKLE (525) waren bei Schwangerschaften mit Spina bifida 20%, bei anenzephalen Feten sogar 40% der Proben blutig. Es wurde verschiedentlich vorgeschlagen (534, 114), aus der Konzentration fetaler Erythrozyten, die sich mit Hilfe der KLEIHAUER-Färbung (259) ermitteln läßt, auf die aus dem Fetalblut eingeschwemmte Menge von AFP zurückzurechnen. Nach den Untersuchungen von SCHUMANN und WEITZEL (449) ist diese Berechnung jedoch mit so großen Fehlern behaftet, daß eine Wiederholungspunktion unumgänglich erscheint. Auch WALD und CUCKLE (525) schlagen vor, bei blutigen Proben und bei Werten im Grenzbereich die Amniozentese zu wiederholen. Dadurch könne die Zahl der falsch positiven Ergebnisse auf die Hälfte reduziert werden.

1973 stießen SUTHERLAND, BROCK und SCRIMGEOUR (492) in den Zellkulturen zweier anenzephaler Feten zufällig auf eine große Zahl makrophagenähnlicher Zellen, die in auffälliger Weise an der Gefäßwand hafteten. Über einen ähnlichen Befund wurde auch 1974 von NELSON et al. (360) berichtet. Diese Zellen konnten inzwischen durch Immunfluoreszenz als Astrozyten identifiziert werden (CREMER et al., 92). Eine von SUTHERLAND et al. (493) vorgeschlagene Methode zu ihrer quantitativen Erfassung konnte sich aufgrund einer hohen Fehlerrate nicht durchsetzen. GOSDEN und BROCK (193) verfeinerten das Verfahren und gelangten zu wesentlich besseren Ergebnissen. Darüber hinaus waren sie in der Lage, sieben Zelltypen zu unterscheiden und ihr mengenmäßiges Verhältnis mit der Art der Mißbildung in Zusammenhang zu bringen. Die Bedeutung der zytologischen Methode sehen die Autoren vor allem bei der Untersuchung blutkontaminierter Proben, bei denen die Zellzählung zuverlässiger sein soll als die AFP-Bestimmung.

## 2) Azetylcholinesterase

In der Hoffnung, die Zahl der falsch positiven Befunde durch die Einführung eines zusätzlichen Parameters in die Diagnostik weiter zu senken, brachten CHUBB et al. (82) sowie SMITH et al. (476) die Azetylcholinesterase ins Gespräch, ein Enzym, das ausschließlich im Nervengewebe gebildet wird. Die Azetylcholinesterase muß allerdings von der regelmäßig im Fruchtwasser vorhandenen unspezifischen Pseudocholinesterase sorgfältig getrennt werden. Über die Methode - ob quantitativ mit spezifischen Inhibitoren der Pseudocholinesterase (97, 237, 284) oder qualitativ mittels der Gel-Elektrophorese (476, 451, 526, 536, 406, 181) - besteht noch keine Einigkeit. Immerhin steht mittlerweile fest, daß die zusätzliche Bestimmung der Azetylcholinesterase bei Schwangeren mit erhöhten AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser die Zahl der falsch positiven Diagnosen zu senken vermag. Am eindrucksvollsten haben dies wohl die britischen Forscher WALD und

CUCKLE (526) bewiesen, die ihrer multizentrischen AFP-Studie unverzüglich eine Azetylcholinesterase-Studie mit inzwischen mehr als 1000 dokumentierten Fällen angefügt haben.

Es darf allerdings nicht übersehen werden, daß auch bei sorgfältigster Durchführung sämtlicher Untersuchungen 5-10% aller Neuralrohrdefekte unentdeckt bleiben werden. Es handelt sich dabei um geschlossene Defekte und um kleine Läsionen, die nicht zu einem Anstieg der AFP- oder Azetylcholinesterase-Konzentrationen im Fruchtwasser führen (s. dazu BROCK, 55).

Die geschilderten diagnostischen Möglichkeiten sind eine große Hilfe bei der Beratung von Schwangeren, die bereits ein Kind mit einer Verschlüßstörung des Neuralrohrs geboren haben. Das Wiederholungsrisiko liegt in solchen Fällen immerhin bei 5%, bei zwei erkrankten Kindern sogar bei 10% (BROCK, 56a; LAURENCE, 283a, s. auch WEITZEL, 542), so daß diesen Frauen generell eine Amniozentese angeboten werden sollte.

Über 90% aller Kinder mit Neuralrohrdefekten werden jedoch in anamnestisch unvorbelasteten Familien geboren (BROCK, 56a;; LAURENCE 283a). Um auch diese Fälle erfassen zu können, ohne jede Schwangere einer Fruchtwasserpunktion zu unterziehen, mußte nach einer weniger eingreifenden Methode gesucht werden. Diese wurde bereits 1973 gefunden: BROCK, BOLTON und MONAGHAN (57) berichteten über erhöhte AFP-Konzentrationen im Blut von Schwangeren mit anenzephalen Feten. Inzwischen ist die Untersuchung des mütterlichen Serums auf AFP zu einer weit verbreiteten Screening-Methode geworden.

Die umfangreichste Datensammlung lieferten wieder die Engländer WALD und CUCKLE (524). Über 18.000 Schwangere wurden einem Serum-Screening unterzogen. Die Entdeckungsrate betrug für den Anenzephalus 89% und für die Spina bifida 79%. Seit 1980 liegen auch die Ergebnisse einer großen Studie aus den USA vor (331). Zwar blieb dort nur einer der insgesamt acht mißgebildeten Feten unentdeckt; auf der anderen Seite wiesen

135 der 6.161 untersuchten Seren erhöhte AFP-Spiegel auf, und lediglich bei sieben dieser Kinder bestätigte sich der Verdacht auf einen Neuralrohrdefekt. Auch in der Bundesrepublik Deutschland wurde eine prospektive Studie durchgeführt (FUHRMANN u. WEITZEL, 154a), über die WEITZEL (540) berichtete.

Die große Zahl von falsch positiven Befunden ist eines der Hauptprobleme des Serum-Screenings. Ursache dafür ist neben statistischen Schwierigkeiten die Tatsache, daß eine Reihe von Zuständen, mehr noch als beim Fruchtwasser, mit erhöhten AFP-Werten im mütterlichen Blut einhergehen. Dazu gehören z.B. die Mehrlingsschwangerschaft, der drohende Abort und das Absterben des Feten in utero (s. dazu BROCK, 56).

Da sich die AFP-Serumkonzentrationen im Laufe der Schwangerschaft ändern, ist die genaue Kenntnis des Gestationsalters eine unerläßliche Voraussetzung für die Untersuchung. Nach Angaben von WEITZEL (541) können sich die Grenzwerte um bis zu 22% unterscheiden, wenn man sich nur um eine Woche im Gestationsalter verschätzt.

BROCK (56) sowie WEITZEL, SCHUMANN und SCHNEIDER (542) empfehlen, im Fall erhöhter Serum-AFP-Werte nach Ausschluß von Mehrlingsschwangerschaft und Abortneigung die Blutuntersuchung zu wiederholen, bevor zur Sicherung der Diagnose eine Amniozentese veranlaßt wird. Auf diese Weise könnten nach Schätzungen der zuletzt genannten Autoren in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 400 Feten mit Spaltbildungen des zentralen Nervensystems in der Frühschwangerschaft erkannt werden.

#### d. Technik der Amnionzellkultur

Das Fruchtwasser wird gleich nach der Entnahme zentrifugiert. AFP, Hormone und einzelne Enzyme werden im Überstand untersucht. Das Zellsediment ist Ausgangspunkt für die Chromosomenanalyse und die Mehrzahl der Enzymbestimmungen.

Da seit den Arbeiten von CARR (73) bekannt ist, daß Amnionzellen und fetale Epithelzellen chromosomal identisch sind, ist die Frage nach der Herkunft der Fruchtwasserzellen für den Genetiker von untergeordneter Bedeutung. Die Einschwemmung mütterlicher Bindegewebszellen bei der Punktion muß dagegen sorgfältig vermieden werden.

An frischen Fruchtwasserzellen kann, wie bereits erwähnt, das Kerngeschlecht des Feten durch den Nachweis des sog. Sex-Chromatins bestimmt werden. Auch Enzymdefekte wurden an unkultivierten Zellen nachgewiesen (353, 355, 233, 444). NADLER und BURTON (351) kommen jedoch zu dem Schluß, das unkultivierte Zellen als alleiniges Substrat zum Nachweis eines Enzymdefekts nicht ausreichen.

NADLER (350) gab zu bedenken, daß ein beträchtlicher Teil der aus dem Fruchtwasser gewonnenen Zellen nicht lebensfähig ist und folglich von vornherein keine Enzyme produziert, was die Aussagekraft solcher Untersuchungen in Frage stellt.

Ohne klinische Bedeutung geblieben ist die 1971 von HUGHES et al. (234) beschriebene Herstellung von Chromosomenpräparaten aus nativen Fruchtwasserzellen.

Die ersten Berichte über die erfolgreiche Anzüchtung von Zellen aus dem Fruchtwasser kamen von STEELE und BREG (486), THIEDE et al. (506), JACOBSON und BARTER (244) sowie von NADLER und GERBIE (354) gegen Ende der sechziger Jahre. Sie legten damit den Grundstein für die pränatale Diagnostik von Chromosomenanomalien und Stoffwechselstörungen.

Die Technik der Amnionzellkultur ist seither von vielen Autoren beschrieben worden (555, 64, 320, 488, 504, 160, 260, 383). Im wesentlichen handelt es sich dabei um Variationen der bereits von den Pionieren der Zellkultur angewandten Verfahren.

Vom Beginn der Anzüchtung bis zur Diagnosestellung vergehen etwa vier bis sechs Wochen. Diese Wartezeit ist für die Eltern verständlicherweise sehr belastend. Die Wirksamkeit eines Fibroblastenwachstumsfaktors, der von PORRECO et al. (394) aus Rinderhirnen isoliert wurde und unter dessen Einwirkung die Zellkulturen schneller wachsen sollen, ist noch nicht hinreichend überprüft. Eine andere Möglichkeit, die Zeit zwischen Fruchtwasserpunktion und Enzymanalyse zu verkürzen, ist der Einsatz empfindlicherer Nachweismethoden, die weniger Zellmaterial und damit eine kürzere Züchtungszeit erfordern. Dabei kommen die Mikrofluorimetrie, die Spektralphotometrie und die Autoradiographie zum Einsatz. GALJAARD hat in seiner Monographie (160) mehr als zwanzig Stoffwechselkrankheiten aufgelistet, für deren Nachweis derartige "Mikromethoden" existieren.

## 2. Bestimmung der fetalen Reife

Wird die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft notwendig, so muß für die Geburtseinleitung der Zeitpunkt gefunden werden, von dem an die extrauterinen Lebenschancen des Kindes günstiger sind als die intrauterinen. Damit stellt sich die Frage nach dem individuellen Reifezustand des Feten.

Zur Gewichts- und Größenschätzung steht uns heute außer der abdominalen Palpation die Ultraschalldiagnostik zur Verfügung. Seit einiger Zeit werden Fruchtwasseranalysen zur Bestimmung des Gestationsalters herangezogen, doch ist der Schluß von der Schwangerschaftsdauer auf die funktionelle Reife des Feten nicht ohne weiteres zulässig. Schließlich geben die verschiedenen, im Fruchtwasser gemessenen Substanzen immer nur Aufschluß über die Funktionstüchtigkeit einzelner Organe, und es muß, wie KUBLI et al. (276) es ausdrückten, durchaus mit Dissoziationen im Reifegrad verschiedener Organsysteme eines Feten gerechnet werden. In diesem Zusammenhang muß auch die Feststellung von DREHER (118) erwähnt werden: "Die Bestimmung der Konzentration einer Substanz im

Fruchtwasser zur Beurteilung der fetalen Reife eignet sich um so weniger, je ungehinderter deren Austausch zwischen den Kompartimenten Mutter, Fet und Fruchtwasser stattfindet."

Aufgrund ihrer nachgewiesenen dia- und paraplazentaren Passage, die in einer engen Beziehung zwischen der mütterlichen Serum- und der Fruchtwasserkonzentration zum Ausdruck kommt, eignen sich weder Elektrolyte und Spurenelemente noch Glukose oder Harnstoff als Parameter der fetalen Reife.

In die Klinik haben letztlich nur die Kreatininbestimmung und die zytologische Untersuchung sowie die verschiedenen Methoden der Lungenreifediagnostik Eingang gefunden.

#### a. Kreatinin

PITKIN und ZWIREK (388) erkannten 1967 die Bedeutung des Fruchtwasserkreatinins als Reifeparameter. Sie stellten ein leichtes Ansteigen der Konzentration bis zur 34. Schwangerschaftswoche, einen starken Anstieg zwischen der 34. und 37. Woche und eine Endkonzentration von über 2 mg% am Termin fest. Da der Kreatiningehalt des Fruchtwassers nach den Ergebnissen von HENNEMANN et al. (215), DREHER (118) und CASSADY et al. (76) von der mütterlichen Serumkonzentration abhängig ist, empfiehlt es sich, diese ebenfalls zu kontrollieren.

Die Beziehung zwischen der Kreatininkonzentration im Fruchtwasser und dem Gestationsalter ist vielfach bestätigt und als Reifezeichen der fetalen Niere interpretiert worden (Lit. bis 1973 bei DREHER, 118). Da das Fruchtwasserkreatinin als alleiniger Reifeparameter zu unsicher erscheint, findet es heute allenfalls in Kombination mit speziellen Lungenreifetests Beachtung (115, 289, 374, 405, 474, 512). Neuerdings wurde das Beta-2-Mikroglobulin als Fruchtwasserparameter der Nierenreifung in die Diskussion gebracht (200, 247, 479), doch liegen hierzu noch zu wenig gesicherte Erfahrungen vor.

## b. Zytologie

Die erste eingehende Beschreibung der Fruchtwasserzellen in der Spätschwangerschaft lieferte VAN LEEUWEN 1965 (517). Sie teilte die bei der Amniozentese gewonnenen Zellen aufgrund ihrer morphologischen Übereinstimmung mit dem Amnionepithel bzw. mit dem Plattenepithel der Neugeborenenhaut in amniale und fetale Zellen ein. HUISJES (235) konnte mit Hilfe der HARRIS-SHORR-Färbung Zellen von Mundhöhle, Vagina, Harnwegen, Körperhaut und Amnionepithel unterscheiden. SREDL (482) leitet die Fruchtwasserzellen von der Körperoberfläche, dem Urogenitaltrakt, der Mundschleimhaut, der Nabelschnur und dem Amnion ab. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Epitheloberflächen, wie sie von der Arbeitsgruppe um BERGSTRÖM (32, 513) durchgeführt wurden, haben jedoch gezeigt, daß das Amnionepithel nicht zur Abschilferung von Zellen neigt, so daß sämtliche zellulären Bestandteile des Fruchtwassers fetaler Herkunft sein dürften.

Grundlage der zytologischen Reifediagnostik sind die Arbeiten von KITTRICH (255) sowie von BROSENS und GORDON (60, 61). Sie fanden im Fruchtwasser der 38. Schwangerschaftswoche eine große Zahl kernloser Zellen, die sich mit Nilblausulfat orange anfärbten. Solche Zellen sind bis zur 34. Schwangerschaftswoche kaum vorhanden, dagegen machen sie nach der 40. Woche über die Hälfte des Zellmaterials aus. Diese Befunde wurden von vielen Untersuchern bestätigt (Übersicht s. KÖLLER, 270). Im allgemeinen gilt bei einem Anteil von 10% orangefarbener Zellen, oft auch Fettzellen genannt, die 36. Schwangerschaftswoche als erreicht.

BROSENS und GORDON (60) hatten die orangefarbenen Zellen für abgeschilferte Talgdrüsenepithelien gehalten, doch handelt es sich nach elektronenmikroskopischen Beobachtungen von NIELAND et al. (366) wohl eher um fetale Körperhautzellen, denen sich eine fetthaltige Substanz auflagert. Die Vermutung von HUDSON und GAUNTLETT (232), diese Substanz könne Lezithin sein, wird durch eine Arbeit von SINGER et al. (468) untermauert, in der

festgestellt wird, daß der Prozentsatz orangefarbener Zellen nur mit den Reifetests korreliert, die unmittelbar den Lezi-thingehalt der fetalen Lunge erfassen.

Der Hinweis von SHARMA und TRUSSEL (458) auf das Vorkommen von freiem Fett im Zellausstrich wurde in jüngster Zeit von LINK und QUENT (299) aufgegriffen. Für sie stellen die ab der 36. Schwangerschaftswoche erscheinenden Fetttropfen den sichersten morphologischen Parameter der Reifediagnostik dar.

Andere Autoren bevorzugen statt der Nilblausulfatfärbung, die in erster Linie eine Fettfärbung ist, zellspezifische Färbemethoden. LIND et al. (295) färbten beispielsweise nach PAPANICOLAOU und fanden eine Zunahme verhornender Epidermiszellen gegen Ende der Schwangerschaft. HUISJES und ARENDZEN (236) führten ihre Reifeuntersuchungen mit der HARRIS-SHORR-Färbung durch und bewerteten den Anstieg von polygonalen Epidermiszellen auf über 10% der Zellpopulation als Reifezeichen. Auch die Pinacyanolfärbung, von AVERETTE et al. (14) ursprünglich zur Zytodiagnose des vorzeitigen Blasensprungs eingeführt, eignet sich nach Meinung dieser Autoren vorzüglich zur Erkennung fetaler Hautzellen im Fruchtwasserausstrich.

Die Zunahme verhornender Plattenepithelien im Fruchtwasser wird als Ergebnis des Reifeprozesses der fetalen Haut aufgefaßt (s. hierzu AGORASTOS et al., 2 u. 3), und es liegt nahe, von der Hautreife auf die allgemeine Reife des Feten zu schließen. Dennoch liefert die Fruchtwasserzytologie nach einer Übersicht von KÖLLER (270) bis zu 30% fehlerhafte Ergebnisse. AGORASTOS (1) konnte durch die Untersuchung der Fruchtwasserzellen zwar 97% aller nicht voll ausgereiften Kinder identifizieren, doch wurde gleichzeitig jeder dritte Fet fälschlich als unreif beurteilt. Der Autor schlägt daher, wie auch die meisten anderen Untersucher, vor, die zytologische Diagnostik mit anderen Reifetests zu kombinieren.

MOLTZ et al. (336) empfehlen z.B. die Kombination von Fettzellen, Kreatinin und optischer Dichte als Reifekriterien, WALCH et al. (523) die Zytologie und den Schaumtest nach CLEMENTS, während TYDÉN et al. (512) die zytologische Diagnostik mit der L/S-Ratio und der Kreatininbestimmung kombinieren. MÜLLER et al. (341) kontrollieren nilblausulfat-unreife Proben mit der Oberflächenspannungswaage, und SCHALLER et al. (438) verbessern die diagnostische Aussagekraft der Densitometrie durch die Zellzählung (Erläuterungen zu den eben genannten Methoden in den folgenden Abschnitten).

### c. Lungenreifediagnostik

Auch heute noch stellt das Atemnotsyndrom die häufigste Todesursache bei Neu- und Frühgeborenen dar (135). Als Auslöser dieser Erkrankung haben AVERY und MEAD (15) bereits 1959 den Mangel an Antiatelektasefaktor (Surfactant) erkannt. Diese Substanz kleidet die Alveolen der gesunden Lunge aus und setzt die Oberflächenspannung der Alveolarwand herab. Fehlt sie, so kollabieren die Lungenbläschen in der Ausatmungsphase; es kommt zu ausgedehnten Atelektasen und zur Transsudation von Plasmaeiweißen in die Alveolarlichtung. Diese Proteine stellen sich lichtmikroskopisch als hyaline Membranen dar, weshalb wir auch vom Membransyndrom sprechen.

Die chemische Struktur des Surfactants wurde im wesentlichen von der Arbeitsgruppe um GLUCK, HALLMAN und KULOVICH aufgeklärt (Lit. s. HALLMAN u. GLUCK, 204). Demnach besteht die Substanz hauptsächlich aus Phospholipiden, und zwar zu etwa 65% aus Lecithin (Phosphatidylcholin) sowie aus kleineren Mengen von Phosphatidylglyzerol, Phosphatidylinositol, Sphingomyelin, Lysolecithin und Phosphatidyläthanolamin; weitere Bestandteile sind Cholesterin und Proteine.

Der Antiatelektasefaktor wird in Abhängigkeit vom Gestationsalter in zunehmendem Maße synthetisiert. Vor allem bei Frühgeborenen vor der 35. Schwangerschaftswoche besteht die

Gefahr eines Surfactantmangels. Da die postpartalen Therapiemöglichkeiten des Atemnotsyndroms gering sind, gehört die pränatale Erkennung der Lungenunreife und die Förderung der Surfactantbildung noch in utero zu den wichtigsten Aufgaben der perinatalen Medizin.

Die medikamentöse Induktion der Lungenreifung durch Kortikoide hat seit ihrer Einführung durch LIGGINS und HOWIE 1972 (290) weite Verbreitung gefunden, doch sollten ihre möglichen Nebenwirkungen beachtet werden. Die Lungenreifediagnostik bietet sich hier für eine begründete Indikationsstellung und Therapiekontrolle an.

Die Indikationen zur pränatalen Lungenreifediagnostik werden von DUDENHAUSEN (120) wie folgt angegeben:

1. bei drohender Frühgeburt
2. bei vorzeitiger Wehentätigkeit  
vor Beendigung einer Langzeittokolyse
3. bei Gefährdung von Mutter und Kind  
vor der Schwangerschaftsbeendigung.

Da es durch die Atembewegungen des Feten über die Trachea zu einem ständigen Austausch zwischen Alveolar- und Amnionflüssigkeit kommt, läßt die im Fruchtwasser gemessene Oberflächenaktivität Rückschlüsse auf den Surfactantgehalt der fetalen Lunge zu. Die bis heute entwickelten biochemischen, enzymatischen und physikalischen Methoden zur Ermittlung der Oberflächenspannung bzw. der Phospholipidkonzentration des Fruchtwassers sollen im folgenden vorgestellt werden. Gleichzeitig sei auf eine kürzlich erschienene Monographie von LORENZ (302) hingewiesen, der sich ausführlich mit der Lungenreifediagnostik befaßt hat.

## 1) Lezithin/Sphingomyelin-Ratio

Die ersten Analysen der Fruchtwasserlipide wurden von der Arbeitsgruppe um BIEZINSKI und POMERANCE (43, 393) sowie von NELSON (358) gegen Ende der sechziger Jahre durchgeführt.

Im Jahre 1971 entdeckte die Gruppe um GLUCK und BORER (47, 173) den Zusammenhang zwischen den Phospholipiden des Fruchtwassers, dem Gestationsalter und der fetalen Lungenreife: Die Konzentrationen der Phospholipidfraktionen Lezithin und Sphingomyelin sind bis zur 35. Schwangerschaftswoche ungefähr gleich; dann steigt der Lezithingehalt im Laufe einer einzigen Woche auf das Doppelte der Sphingomyelinkonzentration an und signalisiert damit die Ausreifung der fetalen Lunge. Als Maß für die Lungenreife bestimmten die Autoren das Verhältnis zwischen den beiden Phospholipidfraktionen, die sog. Lezithin/Sphingomyelin-Ratio (L/S-Ratio). Das Sphingomyelin wurde deshalb als Bezugsgröße gewählt, weil seine Konzentration im Laufe der Schwangerschaft auch bei zunehmendem Fruchtwasservolumen konstant bleibt.

Die von GLUCK et al. (173) angegebene Bestimmungsmethode umfaßt folgende Schritte:

1. Zentrifugation der Fruchtwasserprobe
2. Lipidextraktion mit Methanol und Chloroform
3. Anreicherung des oberflächenaktiven Lezithins durch Azetonfällung
4. Dünnschichtchromatographie
5. Densitometrische oder planimetrische Ausmessung der Fleckengröße

Ist die Lezithinbande mehr als doppelt so breit wie die Sphingomyelinbande, so gilt die Lunge als reif.

Die GLUCKsche Methode hat in kurzer Zeit weltweit Anerkennung gefunden (210, 11, 510), doch traten erwartungsgemäß auch

Schwächen zutage. So wiesen BUHI und SPELLACY (67) als erste darauf hin, daß Blut- oder Mekoniumbeimengungen in der Fruchtwasserprobe die L/S-Ratio verfälschen, ein Problem, das uns leider nicht nur bei dieser Methode begegnet.

Abwandlungen des GLUCKschen Verfahrens wurden in großer Zahl beschrieben (s. z.B. GLUCK et al., 174; SINGH u. ZUSPAN, 469; HUANG et al., 230). Insbesondere die Notwendigkeit der Azetonfällung ist von verschiedenen Forschergruppen bezweifelt worden (272, 510), während andere (7) diesen Arbeitsschritt im Einvernehmen mit GLUCK et al. (174) für unentbehrlich halten, um die oberflächenaktiven Lezithine des Surfactants von den Gesamtlezithinen des Fruchtwassers abzutrennen. JACKSON et al. (243) stellten fest, daß gerade im kritischen Bereich zwischen 1,5 und 2,5 die L/S-Ratio nach vorheriger Azetonpräzipitation zuverlässiger meßbar ist.

Die positiven ("reifen") Befunde finden fast immer ihre klinische Bestätigung: Nach einer von HARVEY et al. (210) zusammengestellten Übersicht erkrankten von 2.139 Kindern mit einer L/S-Ratio über 2 nur 35 an einem Atemnotsyndrom, und nur zwei Neugeborene starben daran. Dagegen läßt der Test des öfteren eine unreife Lunge erwarten, obwohl dies durch den klinischen Verlauf nach der Geburt nicht bestätigt wird. Die Häufigkeit dieser falsch negativen Befunde ist ein Hauptproblem der Methode.

## 2) Lezithin

NELSON (359) und BHAGWANANI et al. (39) sahen in der quantitativen Bestimmung des Lezithingehaltes im Fruchtwasser eine Alternative zur Messung der L/S-Ratio. Dabei wird das Lezithin dünnschichtchromatographisch von den übrigen Phospholipiden getrennt; die Konzentrationsmessung erfolgt indirekt durch Bestimmung des Phosphorgehalts der Lezithinbande. Diese Methode beansprucht zwar mehr Zeit, doch soll sie einfacher auszuwerten sein als die L/S-Ratio. BIEZINSKI (42) empfahl,

die Lezithinkonzentration auf den Gesamtgehalt an Phospholipiden im Sinne einer L/PL-Ratio zu beziehen.

KYNAST und SALING (282) haben ein Verfahren entwickelt, bei dem das Lezithin des Fruchtwassers densitometrisch direkt gegen eine Eichlösung gemessen wird; dadurch entfällt die Umrechnung von Phosphor- in Lezithingehalt. Für die Durchführung genügen kleinste Fruchtwassermengen. Verunreinigungen mit Blut oder Mekonium verändern das Ergebnis nicht. Ein Atemnotsyndrom trat in der Untersuchung der beiden Autoren nur bei Kindern auf, deren Lezithinkonzentration nach dieser Meßmethode unter 3 mg% betragen hatte.

Eine bedeutende Erleichterung für die Klinik stellt die von DIEDRICH et al. (108, 109) entwickelte enzymatische Messung der Lezithinkonzentration dar, die als fertige Testkombination erhältlich ist. Dabei wird der Lezithingehalt nach Ablauf einer enzymatischen Reaktionskette photometrisch über den Verbrauch von Wasserstoffionen bestimmt. Nach KYNAST et al. (281) kann dieses Verfahren die von ihm eingeführte densitometrische Lezithinbestimmung ersetzen, sofern die Fruchtwasserprobe nicht durch Blut oder Mekonium verunreinigt ist.

### 3) Lungenprofil

Die Untersuchung der übrigen Bestandteile der Phospholipidfraktion im Fruchtwasser führte die Arbeitsgruppe um HALLMAN, KULOVICH und GLUCK (205) zu der Entdeckung, daß auch die Konzentrationen von Phosphatidylglyzerol und Phosphatidylinositol in enger Beziehung zum Reifezustand der fetalen Lunge stehen. Die von der Gruppe beschriebene zweidimensionale Dünnschichtchromatographie der Fruchtwasserlipide, mit der sich L/S-Ratio, Phosphatidylglyzerol, Phosphatidylinositol und der nicht azetonlösliche Lezithinanteil gleichzeitig bestimmen lassen (s. Abb. 1), hat als Lungenprofil Eingang in die Reifediagnostik gefunden (179, 308, 551).

Die interessanteste Komponente des Lungenprofils ist nach Meinung mehrerer Autoren das Phosphatidylglyzerol (69, 70, 475, 491, 28, 207, 465, 561). Wie HALLMAN et al. (203) zeigen konnten, ist im Trachealsekret von Neugeborenen, die ein Atemnotsyndrom entwickeln, kein Phosphatidylglyzerol vorhanden.

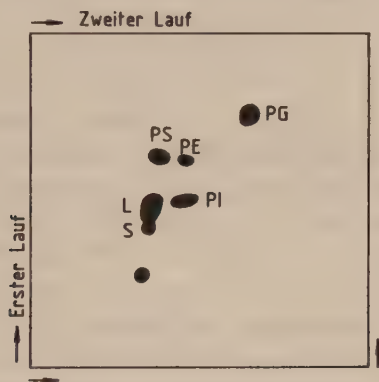


Abb. 1. Lungenprofil nach zweidimensionaler Dünnschichtchromatographie. Nach Drehung der Chromatographieplatte um 90° und Verwendung eines anderen Lösungsmittels wird in einem zweiten Lauf die Phospholipidfraktion weiter aufgespalten.

L = Lezithin

S = Sphingomyelin

PI = Phosphatidylinositol

PS = Phosphatidylserin

PG = Phosphatidylglyzerol

PE = Phosphatidyläthanolamin

(aus WHITTLE et al.: Brit. med. J. 282 (1981) 428-430, etwas verändert)

Auch im Fruchtwasser erscheint diese Substanz erst dann, wenn die L/S-Ratio den Grenzwert 2 überschritten hat. Ist jedoch in Ausnahmefällen bereits bei einer L/S-Ratio unter 2 Phosphatidylglyzerol im Fruchtwasser nachweisbar, so kann nach Übereinstimmung aller Experten auf eine reife Lunge geschlossen werden. In mehreren großen Studien konnten auf diese Weise falsch negative L/S-Werte zum Nutzen des Kindes korrigiert werden (28, 207, 376, 550). Als weiterer Vorteil wird die Auswertbarkeit blut- und mekoniumverunreinigter Proben

angegeben (490, 443, 561), was allerdings kürzlich von HILL und ELLEFSON (220) in Frage gestellt werden mußte.

Eine Vereinfachung des Verfahrens ist von einer 1983 entwickelten enzymatischen Bestimmungsmethode für Phosphatidylglyzerol zu erwarten (MUNESHIGE et al., 347).

#### 4) Fettsäuren

Nur ein Teil des Fruchtwasserlezipithins stammt aus der fetalen Lunge, denn auch Haut und Nieren des Feten sowie Plazenta und Amnionepithel geben Lezipithine (= Phosphatidylcholine) in das Fruchtwasser ab.

Nach Untersuchungen von KING und CLEMENTS (253) ist das oberflächenaktive Lezipithin der reifen Alveolarmembran dadurch gekennzeichnet, daß seine beiden Fettsäuresubstituenten keine Doppelbindungen enthalten. Meist handelt es sich um zwei Palmitinsäurereste, so daß das Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin als die entscheidende Komponente des Antiplateletsefaktors anzusehen ist.

Das Fettsäuremuster des Fruchtwassers erlaubt demnach Rückschlüsse auf die Lungenreife des Feten (8, 535, 41). Mit Hilfe einer neuen gaschromatographischen Methode ist es nun SALZER (430) erstmals gelungen, die Lezipithinfraktion der Amnionflüssigkeit in ihre Einzelkomponenten aufzutrennen und ihren Gehalt an Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin direkt zu messen.

#### 5) Schütteltest

Im Jahre 1972 stellten CLEMENTS et al. (83) einen Schnelltest zur Erkennung des fetalen Reifezustands vor. Er beruht auf der Eigenschaft oberflächenaktiver Substanzen, an der Phasengrenze zwischen Luft und Flüssigkeit einen relativ stabilen Schaum zu bilden. Bei diesem Testverfahren wird zunächst aus un zentrifugiertem Fruchtwasser, das blut- und

mekoniumfrei sein muß, mit Kochsalzlösung eine Verdünnungsreihe hergestellt. Unspezifische Schaumbildner wie Proteine und Gallensalze werden durch Zugabe von Äthanol gebunden. Dann schüttelt man die Röhrchen genau fünfzehn Sekunden lang und prüft nach weiteren fünfzehn Minuten, bis zu welcher Verdünnungsstufe sich ein Ring von stabilen Bläschen gebildet hat. Ist dies bis zur Verdünnung 1:2 der Fall, so gilt der Test als positiv, d.h. beim Neugeborenen sind keine pulmonalen Komplikationen zu erwarten (210).

Dieser einfache Test hat zahlreichen klinischen Überprüfungen standgehalten (40, 522, 547, 185, 511, 243, 374, 69, 459, 5). Dabei stellte sich jedoch heraus, daß negative Testergebnisse (keine Schaumbildung) und Zwischenwerte (Schaum nur in der Verdünnung 1:1 oder 1:1,3) weniger aussagekräftig sind als eindeutig positive Ergebnisse. Im Patientengut von TURNBULL et al. (511) beispielsweise entwickelten nur 20% der Kinder, deren Lungen nach dem Schütteltest als unreif beurteilt worden waren, tatsächlich ein Atemnotsyndrom.

OLSON et al. (374) kritisierten die mangelnde Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aufgrund subjektiver Faktoren bei der Beurteilung des Schaums. Einen Versuch der Objektivierung unternahmen AVEIGA et al. (13), indem sie die Zeit bis zum Aufspringen des Blasenrings maßen. Eine weitere Modifikation des Schütteltests wurde von PATTLE et al. (380) beschrieben: Die durch das Schütteln entstandenen kleinsten Bläschen werden im hängenden Tropfen unter dem Mikroskop beurteilt. Eine große Zahl stabiler Mikrobläschen zeigt an, daß kein Atemnotsyndrom droht.

Die Tendenz geht im Augenblick dahin, den Schaumtest wegen seiner schnellen und problemlosen Durchführbarkeit als Suchmethode zu verwenden und die aufwendigen biochemischen Analysen erst dann durchzuführen, wenn der Schütteltest negativ oder zweifelhaft ausfällt.

## 6) Spektralphotometrische Untersuchung

Ausgehend von der Beobachtung HASTWELLS (212), daß das Fruchtwasser gegen Ende der Schwangerschaft zunehmend trüb wird, untersuchten SBARRA et al. (436) die optische Dichte der Amnionflüssigkeit mit dem Spektralphotometer und stellten eine signifikante Korrelation zwischen der Extinktion bei 650 nm ( $OD_{650}$ ) und der L/S-Ratio fest. Einer Extinktion von 0,15 und mehr entsprach in über 98% der Fälle eine L/S-Ratio von 2 und darüber; 92% der Fruchtwasserproben mit einer optischen Dichte unter 0,15 hatten einen Lezithin-Sphingomyelin-Quotienten unter 2, so daß die Autoren die Dichtemessung als Alternative zu der wesentlich aufwendigeren Chromatographie in Betracht zogen.

Diese vielversprechenden Ergebnisse konnten von andern Arbeitsgruppen zwar nicht reproduziert werden (s. Übersicht bei GOESCHEN et al., 175), doch scheint die optische Dichte des Fruchtwassers zumindest ebenso gut mit den biochemischen Parametern zu korrelieren wie der Schaumtest.

Entscheidend für die Bewertung einer neuen Technik ist jedoch nicht ihre Korrelation mit anderen Methoden, sondern die Zuverlässigkeit der klinischen Prognose, gemessen am postpartalen Lungenbefund. Hierzu liegen allerdings erst wenige Daten vor: COPELAND (86) ist der Meinung, man könne durch die Densitometrie ein Membransyndrom sicherer ausschließen als durch die Messung der L/S-Ratio. In seiner Untersuchungsreihe entwickelten 5,3% der Kinder mit einer präpartalen L/S-Ratio von 2 und darüber ein Atemnotsyndrom, während von den Kindern mit einer  $OD_{650} \geq 0,15$  nur 1,3% erkrankten. RISS und SALZER (411) sowie SCHALLER et al. (438) hatten demgegenüber etwa 3% falsch positive Befunde, während GOESCHEN et al. (175) bei Extinktionswerten über 0,15 nicht ein einziges krankes Neugeborenes fanden. Die zuletzt genannten Autoren weisen allerdings auf Störfaktoren hin, welche die optische Dichte beeinflussen können. Dazu gehören Dauer und Geschwindigkeit des Zentrifugierens, der Zeitabstand zwischen Fruchtwasserent-

nahme und Untersuchung sowie eventuelle Verunreinigung der Probe.

Ob die Extinktionsmessung die biochemischen Fruchtwasseruntersuchungen ersetzen kann, muß weiteren klinischen Studien vorbehalten bleiben. Als Orientierungsmethode ist sie bereits in Konkurrenz zur Schüttelprobe getreten, zumal sie einige Vorteile in der Handhabung aufweist: Nach zehnminütigem Zentrifugieren der Probe kann die Extinktion innerhalb kürzester Zeit im Spektralphotometer gemessen und problemlos abgelesen werden, während der Schaumtest außer sorgfältigem Pipettieren eine gewisse Übung in der Beurteilung des Ergebnisses erfordert.

## 7) Fluoreszenzpolarisation

SHINITZKY et al. (461) stellten 1976 ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der fetalen Lungenreife vor. Es beruht auf dem physikalischen Zusammenhang zwischen Viskosität und Oberflächenspannung von Flüssigkeiten. Die Viskosität lipidhaltiger Lösungen wie des Fruchtwassers kann über die Fluoreszenzpolarisation in einem Mikroviskosimeter gemessen werden. Der erhaltene Wert ist ein indirektes Maß für die Oberflächenspannung und damit für den Gehalt an oberflächenaktiven Substanzen. Die Autoren beobachteten eine regelhafte Abnahme des Viskositätswertes parallel zum Anstieg des Lezithin-Sphingomyelin-Quotienten im Verlauf der Schwangerschaft. Eine ausführliche Darstellung der Methode und ihrer biophysikalischen Grundlagen kann den Arbeiten von SHINITZKY et al. (460, 461) sowie von CAVALIERI et al. (77) entnommen werden.

Spätere Untersuchungen haben übereinstimmend ergeben, daß die Fluoreszenzpolarisationsmessung der Bestimmung der L/S-Ratio ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen ist (183, 44, 111, 188, 180, 483, 465). Hervorzuheben ist, daß die Viskosität den Gesamtgehalt an oberflächenaktiven Substanzen reflektiert und nicht nur einzelne Komponenten wie Lezithin, Sphingomyelin oder Fettsäuren. Zudem ist der Wert unabhängig von der

Konzentration der Lipide, so daß auch bei pathologisch veränderten Fruchtwasservolumen zuverlässige Messungen möglich sind. Es handelt sich hier um eine ausgesprochen elegante Methode, für die zwar ein spezielles Gerät benötigt wird, die jedoch ohne Laboraufwand innerhalb von 30 Minuten eine Lungenreifebestimmung von hoher Präzision liefert.

#### 8) Oberflächenspannung

Mit den bisher dargestellten Techniken wird die Oberflächenaktivität des Fruchtwassers nur indirekt erfaßt. Die ersten direkten Messungen der Oberflächenspannung mit der WILHELMY-Waage führte SCARPELLI (437) im Jahre 1967 an Fruchtwasser und Lungenextrakten von Neugeborenen durch. Dabei wird die Änderung der Oberflächenspannung bei Kompression einer flächenhaft ausgebreiteten Fruchtwasserprobe bzw. des entsprechend verdünnten Lungenextrakts gemessen.

Die Wiener Arbeitsgruppe um LEMPERT und MÜLLER-TYL, der wir eine Reihe von Arbeiten zu diesem Thema verdanken (286, 343, 345), registrierte bei Serienmessungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte einen stetigen Abfall der Oberflächenspannung, d.h. einen Anstieg der Oberflächenaktivität. Die erste klinische Anwendung der Methode durch GOLDKRAND et al. (183) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Oberflächenspannung und L/S-Ratio und damit eine zuverlässige Aussage über den Reifezustand der kindlichen Lunge. Auch aus der Wiener Klinik liegen inzwischen prospektive Untersuchungen mit ähnlich positiven Ergebnissen vor (SALZER et al., 433, 432). Der Einfluß von Blut- und Mekoniumbeimengungen wird hier als gering beurteilt (343), während GOLDKRAND (183) bei kontaminierten Proben falsch positive Ergebnisse gesehen hatte.

Erwähnenswert im Hinblick auf die gesamte Lungenreifediagnostik ist die von der Wiener Forschergruppe um SALZER (433, 432) in diesem Zusammenhang beschriebene quantitative Erfassung der Lungenfunktion post partum. Anstelle der subjektiven

klinischen Beurteilung bestimmen sie die Compliance des respiratorischen Systems des Neugeborenen mittels der nicht-invasiven Atemwegsokklusionsmethode nach SIMBRUNER (464). Dieses Vorgehen erlaubt eine direkte Messung der Lungenelastizität und damit der Surfactantaktivität in der Alveole. Die Oberflächenspannung des Fruchtwassers korrelierte deutlich besser mit der Compliance als die L/S-Ratio, was von den Autoren als weiterer Beweis für die Tatsache gewertet wird, daß die biochemischen Methoden jeweils nur einen Teil, die physikalischen Messungen dagegen die Gesamtheit der oberflächenaktiven Substanzen des Fruchtwassers erfassen. Wegen des apparativen Aufwands wird die Messung der Oberflächenspannung wohl vorerst Forschungszwecken vorbehalten bleiben.

Einige neuere, noch wenig erprobte Methoden zur Erfassung der fetalen Lungenreife sollen abschließend erwähnt werden:

- die Messung der Gerinnungsaktivität (560, 213, 217, 131, 287)
- der Fruchtwasser-Kapillartest (467)
- der Phenoltrübungstest (498)
- die Oberflächenspannungsmessung im hängenden Tropfen (339)
- die Partikelelektrophorese (268).

## 9) Zusammenfassung

Von den zahlreichen Methoden der Lungenreifediagnostik hat sich bisher noch keine als klinisches Standardverfahren durchsetzen können. Vielmehr ist die Tendenz zur Kombination zweier oder mehrerer Methoden zu beobachten und zu empfehlen.

Es bietet sich an, physikalische Schnelltests (Schüttelprobe, Dichtemessung) durch biochemische bzw. enzymatische Verfahren, die allerdings meist zeitaufwendiger sind, zu ergänzen, wie es z.B. DUDENHAUSEN in seiner demnächst erscheinenden Monographie empfiehlt (120).

#### d. Lungenreifediagnostik in Risikoschwangerschaften

Bei Risikoschwangerschaften, in denen häufig eine vorzeitige Entbindung notwendig wird, ist die Kenntnis der pulmonalen Situation des Feten von besonderer Bedeutung.

GLUCK und KULOVICH (172) haben bereits 1973 darauf hingewiesen, daß die von ihrer Arbeitsgruppe eingeführte L/S-Ratio nur in normalen Schwangerschaften mit dem Gestationsalter korreliert und den kritischen Wert von 2 regelmäßig im Laufe der 35. Schwangerschaftswoche überschreitet. Bei bestimmten Störungen von mütterlicher oder plazentar Seite werde dieser Wert hingegen schon vor der 33. oder erst nach der 35. Woche erreicht, was sie als beschleunigte bzw. verzögerte Lungenreifung interpretierten. Sie brachten damit eine bis heute währende Diskussion über den Verlauf des Reifungsprozesses unter pathologischen Bedingungen und über die Anwendbarkeit des diagnostischen Handwerkszeugs bei gestörten Schwangerschaften in Gang.

Als Risikoschwangerschaft wollen wir in Anlehnung an DIEDRICH et al. (110) die im folgenden aufgeführten Störungen bezeichnen:

##### 1) Rhesusinkompatibilität

Erste Hinweise auf die Beeinträchtigung der Lungenreifung durch die Rhesusinkompatibilität finden wir bei WHITFIELD et al. (548). Andere Autoren bestätigen den Befund einer verzögerten Lungenentwicklung (172, 297, 11, 116, 344). Eine Untersuchung von SKJAERAASEN und LINDBACK (472) hat jedoch gezeigt, daß offenbar nur eine schwere fetale Anämie die Lungenreifung verzögert, während leichte Hämolysen sie eher zu beschleunigen scheinen. VAN IDEKINGE und HUGHES (516) stellten hingegen auch bei schwer geschädigten Kindern, bei denen eine intrauterine Austauschtransfusion vorgenommen wurde, eine beschleunigte Lungenreifung fest; doch ist noch nicht klar, welche Rolle hierbei die gleichzeitig eingesetz-

ten Beta-Sympathomimetika gespielt haben. DIEDRICH et al. (110) konnten an ihrem Kollektiv keine Veränderung des zeitlichen Ablaufs der Lungenreifung beobachten. Sie halten in Übereinstimmung mit den anderen Autoren eine L/S-Ratio von 2 und darüber zum Ausschluß eines Membransyndroms beim Neugeborenen für ausreichend sicher.

## 2) EPH-Gestose

Bei schweren EPH-Gestosen wurde ein verfrühtes Ansteigen der L/S-Ratio und der Phosphatidylglyzerolkonzentration gesehen (172, 174, 337, 70, 29). Die Quote fehlerhafter Ergebnisse ist bei Anwendung der üblichen Reifetests nicht erhöht (116, 344, 278, 110, 303). Allerdings ist die Kreatininkonzentration mit Vorsicht zu beurteilen, da bei präeklampsischen Frauen im gesamten Verlauf der Schwangerschaft erhöhte Kreatininwerte im Fruchtwasser gefunden wurden (419, 300).

## 3) Vorzeitige Wehentätigkeit

Bei einer drohenden Frühgeburt werden zur Wehenhemmung heute meist Beta-Sympathomimetika eingesetzt (s. z.B. DUDENHAUSEN, 120). Ihr Einfluß auf die Lungenreifung des Feten ist umstritten. BOOG et al. (45) und CABERO et al. (71) haben nach einer kurzzeitigen Anwendung von Wehenhemmern auffallend wenig Membransyndrome beobachtet. Bei Langzeitanwendung muß ein fördernder Einfluß dieser Substanzen jedoch bezweifelt werden (231). DUDENHAUSEN et al. (121) sowie GOESCHEN et al. (176) fanden eindeutige Hinweise auf eine Verzögerung der Lungenreifung durch die langfristige Gabe von Betamimetika. Daher stellt die geplante Beendigung einer Langzeittokolyse eine der Hauptindikationen für die pränatale Lungenreife-diagnostik dar.

## 4) Kyemainsuffizienz

Die Lezithinkonzentrationen im Fruchtwasser wachstumsretardierter Feten streuen zwar etwas breiter, liegen aber dennoch

zum größten Teil im Normalbereich, so daß von einem eindeutigen Einfluß der Kyemainsuffizienz auf die Lungenreifung nicht gesprochen werden kann (344, 196, 303). Gemessen am klinischen Befund, liefern die üblichen Methoden auch für dieses Kollektiv zuverlässige Ergebnisse.

## 5) Vorzeitiger Blasensprung

Beim vorzeitigen Sprung der Fruchtblase sieht sich der Geburtshelfer vor die Aufgabe gestellt, zwischen dem Risiko der Frühgeburt und der mit dem Verbleiben des Feten im Uterus ständig wachsenden Infektionsgefahr abzuwägen. Die Lungenreifediagnostik ist hier eine wertvolle Entscheidungshilfe. Die Arbeitsgruppe um RICHARDSON und GLUCK (410) konnte anhand des Lezithin-Sphingomyelin-Quotienten zeigen, daß der Fet etwa 72 Stunden nach dem Ereignis eine ausreichende Lungenreife erlangt, und zwar unabhängig vom Gestationsalter und von der Höhe der L/S-Ratio zur Zeit des Blasensprungs. Diese stimulierende Wirkung des Blasensprungs auf die Lungenreifung ist von vielen Untersuchern bestätigt worden (337, 278, 370, 186, 433, 110, 431, 561).

Es stellt sich die Frage, ob das in die Vagina abfließende Fruchtwasser für die Reifediagnostik verwendet werden kann. Dies wird von KULOVICH et al. (279), GOLDSTEIN et al. (186), GRUBER et al. (197), SBARRA et al. (435) sowie von ISHERWOOD et al. (242) bejaht, während DUDENHAUSEN (119) solche Ergebnisse zumindest für zweifelhaft hält. DOMBROSKI et al. (113) fanden im Fruchtwasser-Pool der Vagina höhere Lezithin-Sphingomyelin-Quotienten als im durch Amniozentese gewonnenen Fruchtwasser derselben Patientin. Sie halten im Einvernehmen mit STEDMAN et al. (485), WHITTLE et al. (550) sowie BRAME und MACKENNA (50) das Phosphatidylglyzerin für den verlässlicheren Parameter zum Ausschluß des Atemnotsyndroms. Es soll im vaginal entnommenen Fruchtwasser nur dann nachweisbar sein, wenn es gleichzeitig auch im Amnionsack vorhanden ist.

GARITE et al. (163) plädieren dafür, auch bei gesprungener Fruchtblase eine Amnionzentese vorzunehmen und das Fruchtwasser biochemisch und bakteriologisch zu untersuchen, damit nicht nur die Lungenreife, sondern auch eine mögliche Infektionsgefährdung des Feten erkannt werden können.

## 6) Diabetes mellitus

Als Ursache für die erhöhte Mortalität der Kinder von Diabetikerinnen wird ein Hyperinsulinismus des Feten vermutet. SPELLACY et al. (481), NEWMAN und TUTERA (364) sowie WEISS et al. (538) fanden im Fruchtwasser erhöhte Glukose- und Insulinkonzentrationen. Sie messen dem Fruchtwasser-Insulin prognostische Bedeutung im Hinblick auf diabetesspezifische Erkrankungen des Neugeborenen bei. Dazu müssen nicht nur Makrosomie und neonatale Hypoglykämie, sondern auch pulmonale Komplikationen gerechnet werden. ROBERT et al. (412) schätzen, daß Kinder diabeteskranker Mütter mehr als fünfmal so oft hyaline Membranen entwickeln als andere Neugeborene. CURET et al. (96) konnten jedoch zeigen, daß die Kinder insulinpflichtiger Mütter nicht häufiger an einem Atemnotsyndrom erkranken als andere Neugeborene, wenn der Diabetes der Schwangeren optimal eingestellt ist. Maßstab für die Insulindosierung soll nach WEISS et al. (538) nicht allein der mütterliche Blutzuckerspiegel, sondern auch die Insulinkonzentration im Fruchtwasser sein. Neuerdings wird die Bestimmung des C-Peptids, eines Bausteins des Proinsulins, als exaktere Methode zur Bestimmung eines fetalen Hyperinsulinismus empfohlen (294).

Zum Teil ist das gehäufte Auftreten von Membransyndromen sicherlich auch eine Folge der Frühgeburtlichkeit, denn die Diabetikerin wird heute meist in der 36. bis 38. Schwangerschaftswoche entbunden (546). Um bei der Geburtseinleitung vor dem errechneten Termin das Risiko eines Atemnotsyndroms möglichst gering zu halten, sollte vorher die fetale Lungenreife bestimmt werden.

Bereits 1973 hatten GLUCK und KULOVICH (172) darauf hingewiesen, daß bei einem mütterlichen Diabetes der Klassen A, B oder C nach WHITE (546) die Lungenreifung des Feten verzögert, bei einem Diabetes der Klassen D, E oder F dagegen beschleunigt abzulaufen scheint. Diese Beobachtung ist vielfach klinisch bestätigt worden (128, 297, 391, 11, 473, 337, 344, 70, 206, 110, 29), doch sind die Ursachen für die unterschiedliche Beeinflussung der Surfactantproduktion durch die verschiedenen Schweregrade der mütterlichen Erkrankung noch immer unklar (s. dazu auch DYSON et al., 128).

Hinzu kommt, daß die Zuverlässigkeit der L/S-Ratio bei zuckerkranken Schwangeren von einigen Autoren in Zweifel gezogen wird. In einer Literaturübersicht über 495 Schwangerschaften bei Diabetikerinnen geben O'BRIEN und CEFALO (372) an, daß durchschnittlich 7,9% der Neugeborenen trotz einer L/S-Ratio über 2 an einem Atemnotsyndrom erkrankten. Besonders umstritten war ein Bericht von MUELLER-HEUBACH et al. (340), nach dem sogar 18% der Kinder von insulinpflichtigen Diabetikerinnen trotz einer für Lungenreife sprechenden L/S-Ratio pulmonale Komplikationen hatten. LOWENSOHN und GABBE (305) stellten dem eine Häufigkeit von nur 3% falsch positiven Befunden an ihrer Klinik gegenüber, die der Fehlerrate bei normalen Schwangerschaften entspricht. Auch CUNNINGHAM et al. (95), DUDENHAUSEN (119) und TABSH et al. (496) sind der Ansicht, daß bei sorgfältiger Durchführung ein Lezithin-Sphingomyelin-Quotient über 2 auch bei Diabetikerinnen ein sicherer Indikator der fetalen Lungenreife ist.

Einige Autoren empfehlen, zusätzlich den Nachweis von Phosphatidylglyzerol im Fruchtwasser zu führen, dessen Erscheinen die endgültige Ausreifung des Oberflächenfaktors signalisiert (94, 70, 206, 278, 491, 561).

## 7) Zusammenfassung

Der Einfluß pathologischer Schwangerschaftsabläufe auf die Lungenreifung des Feten ist noch nicht ausreichend erforscht.

Die Bestimmung der L/S-Ratio scheint jedoch als Routinemethode auch für die Risikoschwangerschaft geeignet. Der noch immer weit verbreiteten Unsicherheit sollte, wie LOWENSOHN und GABBE (305) es fordern, mit einer weiteren Standardisierung der Labormethoden und der Festlegung eindeutiger Kriterien für die Beurteilung des Neugeborenen begegnet werden.

### 3. Erkennung einer fetalen Gefährdung

#### a. Rhesus-Erythroblastose

Das Problem der Rhesusinkompatibilität hat zwar durch die Einführung der Anti-D-Prophylaxe in den sechziger Jahren an Bedeutung verloren, doch kommen pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland nach einer Umfrage von KITSCHKE et al. (254) noch immer über 300 Rhesus-Erythroblastosen vor, und in jedem zehnten Fall muß eine intrauterine Austauschtransfusion vorgenommen werden. Bekanntlich werden Sensibilisierungen nicht nur durch Geburten ausgelöst, sondern auch durch Aborte, Interruptionen, Extrauterin graviditäten, Blasenmolten, Fehltransfusionen, Amniozentesen, äußeren Wendungen, Fällen von Placenta praevia, Unfällen usw., bei denen leider häufig keine ausreichende Anti-D-Prophylaxe durchgeführt wird.

Die Hamburger Arbeitsgruppe für perinatale Immunologie geht bei der pränatalen Diagnostik der Rhesus-Erythroblastose folgendermaßen vor (nach KITSCHKE et al., 254, etwas geändert):

1. Rhesus-Antikörpernachweis im Blut der Mutter bei Feststellung einer Schwangerschaft
  - Bestimmung der Blutgruppe
  - Ermittlung irregulärer Antikörper
    - positiv: weitere Kontrollen im standardisierten indirekten COOMBS-Test
    - negativ: Kontrollen in der 22. und 34. Schwangerschaftswoche

## 2. Amniozentese

- in der 23. Schwangerschaftswoche bei belasteter Anamnese (Totgeburten, Austauschtransfusionen), unabhängig vom Antikörpertiter
- in der 27. Schwangerschaftswoche bei Titer von 1:16 und höher sowie "leerer" Anamnese

## 3. Fruchtwasseruntersuchung

- Bilirubin (Delta-E-Wert)
- Gesamteiweiß
- Rhesus-Antikörper
- bei Blutkontamination: Identifizierung der fetalen Erythrozyten und Bestimmung des kindlichen Rhesusfaktors.

Die Beurteilung des Feten in der rhesussensibilisierten Schwangerschaft gehört zu den ältesten Anwendungsgebieten der Amniozentese überhaupt. BEVIS (35, 36, 37, 38) und WALKER (527) erkannten bereits in den fünfziger Jahren die diagnostische Bedeutung der Fruchtwasser-Bilirubinoide bei der fetalen Erythroblastose. Sie stellten fest, daß die Spektralabsorptionskurve des Fruchtwassers beim Vorliegen einer rhesusbedingten Hämolyse einen Extinktionsgipfel bei 450 nm aufweist, der durch das Blutabbauprodukt Bilirubin zustande kommt.

Bahnbrechend für die klinische Anwendung dieser Erkenntnis waren die Arbeiten von LILEY aus den Jahren 1961 und 1962 (292, 293). Er entwickelte eine graphische Bestimmungsmethode für den sogenannten Delta-E-Wert (Abb. 2, S. 62). Trägt man diesen Wert nun in das von ihm konstruierte Drei-Zonen-Diagramm ein, so läßt sich der Schweregrad der fetalen Erkrankung ablesen (Abb. 3, S. 63).

Werte in Zone I lassen ein gesundes oder nur leicht geschädigtes Kind erwarten; die Amniozentese muß nicht wiederholt werden. Bei mittelschweren Erythroblastosen liegen die Delta-E-Werte in Zone II. Die Amniozentese sollte zur Verlaufskon-

trolle wiederholt werden; gegebenenfalls muß die Entbindung vor dem errechneten Termin eingeleitet werden. Werte in Zone III schließlich deuten auf eine lebensbedrohliche Anämie des Feten hin, die sofortige therapeutische Maßnahmen erfordert.

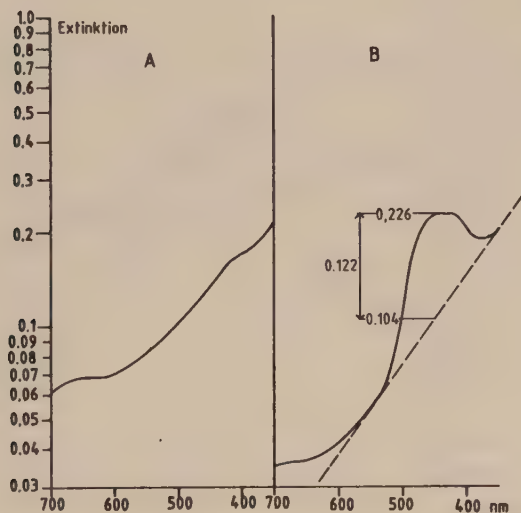


Abb. 2. A. Spektralabsorptionskurve des Fruchtwassers einer rhesussensibilisierten Frau mit gesundem Kind. B. Absorptionskurve bei einem geschädigten Feten in der 31. Schwangerschaftswoche. Der Delta-E-Wert, gemessen als senkrechter Abstand zwischen dem Kurvengipfel bei 450 nm und der an die Kurve gelegten Tangente (gestrichelt), beträgt hier 0,122 (aus LILEY: Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961) 1359-1370, etwas verändert)

In den folgenden Jahren wurde eine Fülle von Abwandlungen dieser Methode vorgestellt, die NEUMAYER 1973 in einer Übersichtsarbeit zusammengefaßt hat (362). Sie sind für die Klinik letztlich bedeutungslos geblieben.

Allein die von WHITFIELD et al. (549) im Jahre 1970 vorgestellte Erweiterung des LILEY-Diagramms um die sogenannte

"action line" bringt praktische Vorteile in der Beurteilung der Meßergebnisse (Abb. 3).

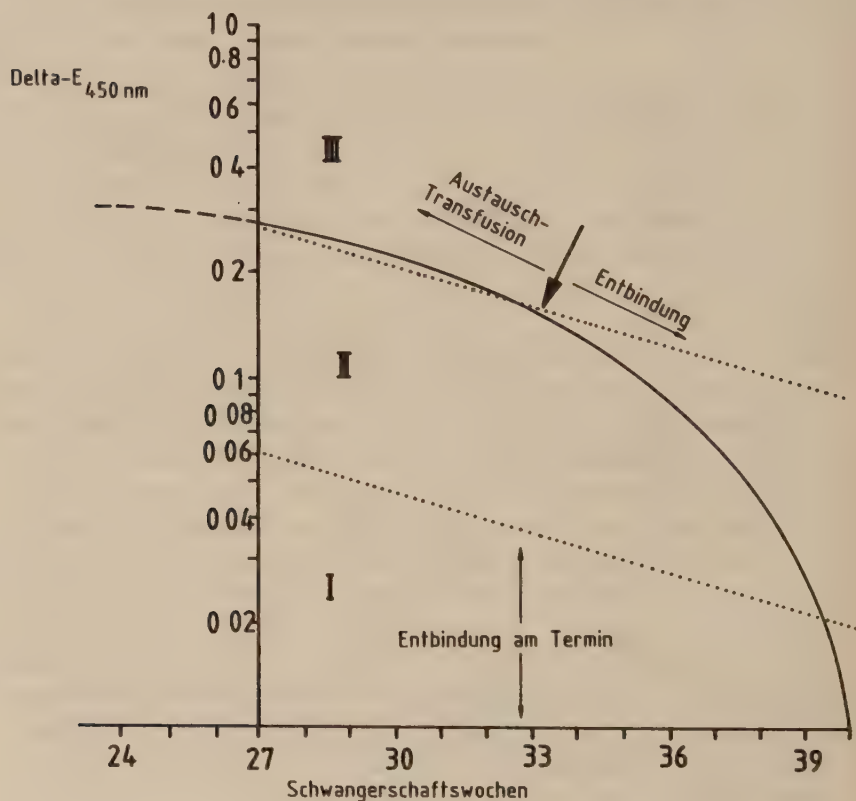


Abb. 3. LILEYs Drei-Zonen-Diagramm (punktierter Linien) mit der "action line" nach WHITFIELD et al. Auf der senkrechten Achse sind die von LILEY (292) ermittelten Delta-E-Werte logarithmisch aufgetragen. Liegt der Delta-E-Wert oberhalb der "action line" oder wird die "action line" von der Verbindungslinie zweier Meßpunkte geschnitten, so ist bis zur 33. Schwangerschaftswoche die Indikation zur intrauterinen Austauschtransfusion, danach zur sofortigen Geburtseinleitung gegeben (aus WHITFIELD et al.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt. 77 (1970) 791-795, etwas verändert)

Die spektralphotometrische Untersuchung des Fruchtwassers auf Bilirubinoide hat erfahrungsgemäß eine Fehlerhäufigkeit von etwa 10%. LILEY (293) sah die Ursache dafür in Verunreinigungen der Fruchtwasserpunktate durch Blut und Mekonium oder in der Zugrundelegung eines falschen Schwangerschaftsalters. Um die Fehlerquote herabzusetzen, wurde nach weiteren Parametern zur Erfassung des fetalen Zustands gesucht.

Das gemeinsame Auftreten hoher Bilirubin- und Proteinkonzentrationen im Fruchtwasser schwer geschädigter Feten, das von WILD (553) erstmals beschrieben wurde, kann nach den Untersuchungen mehrerer anderer Autoren (529, 80, 309, 271) als erwiesen gelten. Leider streuen die Proteinwerte nach den Erfahrungen von FISCHER et al. (144) erheblich. Bei einer Eiweißkonzentration von 0,8 g und mehr in 100 ml Fruchtwasser liegt jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schwere fetale Erythroblastose vor.

HOFFBAUER (222) beobachtete 1956 als erster hohe Konzentrationen von Rhesus-Antikörpern im Fruchtwasser hydropischer Totgeburten; seine weiteren Forschungen zeigten einen engen Zusammenhang zwischen dem Antikörpertiter in der Amnionflüssigkeit und dem Erkrankungsgrad des Feten (223). Da die Antikörperkonzentration weder vom Gestationsalter abhängt noch durch Verunreinigungen der Probe beeinflusst wird, kann sie, wie auch die Arbeiten von JØRGENSEN und REBBE (249) sowie von FRASER und TOVEY (147) belegen, die Treffsicherheit der spektralphotometrischen Analysen deutlich erhöhen.

Als Ergänzungsuntersuchung hat sich auch die von WHYLEY et al. (552) vorgeschlagene Bestimmung des Alpha-Fetoproteins bewährt, die bei schwerer Rhesus-Erythroblastose hohe Werte ergibt.

Die Konzentrationen des Choriongonadotropins (HCG) und des plazentaren Laktogens (HPL) im Fruchtwasser von rhesussensibilisierten Schwangeren wurde von BERLE und SCHULTZE-MOSGAU (33, 34) untersucht. Anhand der von ihnen festgestellten

Hormonkonzentrationen soll sich nach NIVEN et al. (368) der Schädigungsgrad der Frucht abschätzen lassen, was allerdings von BRUSIS et al. (66) in einer neueren Untersuchung nicht bestätigt werden konnte.

Für die Überwachung der rhesussensibilisierten Schwangerschaft ist der Delta-E-Wert nach wie vor das wichtigste Kriterium. Die anderen Fruchtwasserparameter spielen allenfalls bei der Abklärung zweifelhafter Befunde eine Rolle. Weitere Einzelheiten zu Klinik und Therapie der Rhesus-Erythroblastose sind den Handbuchbeiträgen von MAAS und SCHNEIDER (306, 446) zu entnehmen.

## b. Fetale Hypoxie

Nach allgemeiner Ansicht ist nicht nur ein Großteil der perinatalen Todesfälle, sondern auch der neurologischen Spätschäden Folge eines Sauerstoffmangels des Feten (Lit. s. SCHREINER, 448).

### 1) Mekonium und Amnioskopie

Schon seit alters her gilt die Entleerung von Kindspech ins Fruchtwasser bei den Hebammen als Zeichen einer Gefährdung des Kindes. Erste Aufzeichnungen darüber finden sich bereits in den Hebammenlehrbüchern des 17. Jahrhunderts (Lit. s. KNAPP, 267). Überlegungen über den Zusammenhang zwischen Mekoniumabgang und fetaler Asphyxie werden zwar seit über 100 Jahren angestellt (Lit. s. ROSSA, 422), doch erst 1954 konnte WALKER (528) bei grünverfärbtem Fruchtwasser einen lebensbedrohlichen Sauerstoffmangel im Nabelvenenblut nachweisen.

MACAFFEE und BANCROFT-LIVINGSTON (307) sowie FENTON und STEER (139) hielten ihm entgegen, daß auch andere Faktoren für die Auslösung eines Mekoniumabgangs in Frage kämen. Nur bei einer gleichzeitigen Verlangsamung der kindlichen Herztöne könne auf eine Hypoxie geschlossen werden.

Allgemeine Anerkennung hat die Theorie von SALING (428) gefunden, derzufolge der Fet auf eine beginnende Kyemainsuffizienz mit einer "O<sub>2</sub>-Sparschaltung" reagiere, einer Zentralisation des Kreislaufs zum Zwecke der Funktionserhaltung lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn. Die damit verbundene Drosselung der Darmdurchblutung soll über eine lokale Hypoxie zu Hyperperistaltik und Mekoniumabgang führen.

Die SALINGsche Theorie ist insofern überzeugend, als sie die oft beobachtete Diskrepanz zwischen pathologischem Fruchtwasserbefund und offensichtlich normaler kindlicher Herzaktion erklärt. Entsprechende klinische Untersuchungen von DUDENHAUSEN und SALING (123) haben ergeben, daß die Kardiotokographie eine fetale Hypoxie nicht sicherer erfaßt als die Untersuchung des Fruchtwassers auf Mekonium.

Um die Amnionflüssigkeit bereits in den letzten Schwangerschaftswochen bei noch stehender Fruchtblase beurteilen zu können, entwickelte SALING 1962 die Amnioskopie. Durch das Einführen eines Endoskops in den Zervikalkanal kann dabei der untere Eipol besichtigt werden. Die Fruchtwasserfarbe ist durch die Eihäute hindurch vor der hellen Haut des vorangehenden Teils gut zu erkennen (SALING, 427, 428; s. auch BRETSCHER, 52).

Wegen ihrer unkomplizierten Handhabung hat sich diese Methode binnen kurzer Zeit durchgesetzt und die bis dahin von KUBLI praktizierte Amniozentese abgelöst, soweit sie lediglich der optischen Beurteilung des Fruchtwassers diente (273, 274).

In den folgenden Jahren erschien eine Fülle von Erfahrungsberichten mit der Amnioskopie, insbesondere bei Schwangerschaften mit Übertragungsverdacht, von denen hier nur einige erwähnt seien (280, 400, 238, 146, 136, 520, 137). FRANKHAUSER und HOCHULI (146) berichteten zum Beispiel, daß an ihrer Klinik seit der Einführung der Amnioskopie nur noch bei 38% der Schwangeren, die den errechneten Geburtstermin überschritten hatten, die Geburt eingeleitet werden mußte, wäh-

rend man vorher aus Vorsichtsgründen in 79% aller Fälle eine Geburtseinleitung vorgenommen habe.

Nach einer Literaturzusammenstellung von KUBLI (274) schwankt die Häufigkeit pathologischer Amnioskopiebefunde zwischen 1,3% in normalen und 20% in Risikoschwangerschaften.

Die Bedeutung des Mekoniums als Frühwarnsymptom wird aus einer Arbeit von MARTIUS und HICKL (313) ersichtlich: Während das Fruchtwasser schon beim Blasensprung grün war, traten pH-Verschiebungen im Fetalblut erst mit dem Ende der Austreibungsperiode auf. Auch an der SALINGschen Klinik wurde anhand von Mikroblutuntersuchungen unter der Geburt eine erhöhte Hypoxieneigung des Feten bei amniotisch grünem Fruchtwasser registriert (122, 216, 19). Bei pathologischen Amnioskopiebefunden ist nach Ansicht einiger Autoren auch mit einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit zu rechnen (274, 155, 328, 301, 19).

Ein Kausalzusammenhang zwischen der Einführung der Amnioskopie und dem drastischen Rückgang der perinatalen Mortalität, der an einigen Kliniken verzeichnet wurde (428, 400, 274), ist jedoch nach Ansicht von BERG (30) nicht erwiesen, da der Einsatz der neuen Methode gleichzeitig den Beginn einer Ära der intensiven Überwachung von Risikoschwangerschaften markiert. SALING (429) und sein langjähriger Mitarbeiter DUDENHAUSEN (122) wiesen jedoch mit Nachdruck auf die besondere Bedeutung der Amnioskopie für die gefährdete Schwangerschaft hin. KUBLI (274), MARTIUS (312), BRETSCHER (53) und viele andere schlossen sich an. In einer Arbeit über die Risikoschwangerschaft zählt HICKL (218) die Fruchtwasseranalyse neben Kardiotokographie, Ultraschalluntersuchung und Östrogenbestimmung zu den vier wichtigsten Überwachungsmethoden. An vielen Kliniken werden daher bei Risikoschwangerschaften ab der 36. Schwangerschaftswoche routinemäßig ambulante Amnioskopien durchgeführt (68).

KUBLI (274) hat allerdings schon vor Jahren betont, wie wichtig die Erfahrung bei der Beurteilung der Fruchtwasserfarbe ist. MUNDAY und HAMLETT (346) berichteten, daß in der Amnioskopie wenig geübte Untersucher nur in einem Fünftel der Fälle eine Mekoniumbeimengung richtig erkannten.

Über Komplikationen der Amnioskopie ist wenig bekannt geworden. Fieber im Wochenbett trat bei einigen von TERAMO (500) beobachteten Frauen auf; IMHOLZ (240) sowie HORKÝ und AMON (227) fanden vereinzelte Rundzellinfiltrate in den Eihäuten amniotomierter Patientinnen. Vergleichende Untersuchungen von TITTLER (508) und VUJIĆ (520) ergaben hingegen weder bei den Müttern noch bei den Kindern eine signifikante Zunahme von Infektionen. Das Risiko unbeabsichtigter Blasensprengungen durch das Instrument wird von KUBLI (274) mit 1% beziffert. Am Termin führt die Amnioskopie nach Angaben von SALING (428) bei jeder vierten Schwangeren zur Geburtsauslösung, die meist ohnehin erwünscht ist. Provozierte Frühgeburten habe er dagegen äußerst selten gesehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei einer Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium mit einer Asphyxiegefährdung des Feten zu rechnen ist. Nicht zu übersehen ist jedoch die enorme Häufigkeit falsch pathologischer Befunde: Nach Schätzungen von KUBLI (274) werden fast 90% der Kinder mit grünem Fruchtwasser lebensfrisch geboren. Andererseits erlaubt die Amnioskopie, einen potentiell pathologischen Befund mit geringem Aufwand und nahezu ohne Risiko zu erheben, weshalb sie als Suchmethode ihren Platz im diagnostischen Repertoire des Geburtshelfers behalten sollte.

## 2) Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoffpartialdruck

Zur direkten Beurteilung der fetalen Sauerstoffversorgung führten SJÖSTEDT, ROTH und CALIGARA (470, 471, 420) die ersten Messungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks sowie des Säure-Basen-Haushalts im Fruchtwasser durch. In der Literatur finden wir folgende Normalwerte:

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| pH               | 6,98-7,06 (420, 448, 495)       |
| pCO <sub>2</sub> | 54,5-57,3 mm Hg (420, 448, 495) |
| pO <sub>2</sub>  | 2,8 mm Hg (23)                  |

In seiner umfangreichen Arbeit kommt SCHREINER (448) zu dem Schluß, daß die Bestimmung von pH, pCO<sub>2</sub>, Alkalireserve und Milchsäurekonzentration im Fruchtwasser eine zuverlässige Kontrolle der fetalen Sauerstoffversorgung gestattet. Die Mehrzahl der Autoren verneint jedoch einen derartig engen Zusammenhang zwischen Fruchtwasserbefund und fetalem Zustand (Lit. bis 1971 bei BERG, 30). SYMONDS et al. (495) sind z.B. der Ansicht, daß durch das Eintreten einer fetalen Asphyxie der Gasaustausch zwischen Fruchtwasser und Fet so stark gestört werde, daß aus der Amnionflüssigkeit keine repräsentativen Befunde mehr zu erheben seien.

Die Untersuchung der Atemgase und des Säure-Basen-Haushalts im Fruchtwasser hat offensichtlich nicht die Erfolge gezeigt, die man sich von ihr versprochen hatte, was sich an der geringen Zahl neuerer Veröffentlichungen zu diesem Thema ablesen läßt. Allenfalls der Fruchtwasserlaktatkonzentration wird eine gewisse Aussagekraft über den Zustand des Feten beim Vorliegen einer EPH-Gestose zuerkannt (241).

Während also die Amnioskopie wegen ihres relativ geringen Aufwands in der Geburtshilfe Verbreitung gefunden hat, ist die chemische Fruchtwasseranalyse in der Asphyxiendiagnostik von effizienteren Methoden wie der Mikroblutuntersuchung und der Kardiotokographie abgelöst worden.

## F. Amniozentese

### 1. Geschichte der Amniozentese

Über die erste "absichtlich und planmäßig ausgeführte Punktion des schwangeren Uterus zu therapeutischen Zwecken", nämlich zur Entlastung eines Hydramnions, berichtete HENKEL aus Jena im Jahre 1919 (214). Diese Veröffentlichung veran-

laßte WORMSER (556) zu der Mitteilung, er habe bereits 1912 einen derartigen Eingriff vorgenommen. Im übrigen habe er BUMM in Basel schon im Jahre 1900 Uteruspunktionen bei Polyhydramnien durchführen sehen.

Die ersten diagnostischen Amniozentesen wurden von den amerikanischen Radiologen MENEES, MILLER und HOLLY (319) im Zusammenhang mit den ersten Amniographien 1930 vorgenommen.

Im Jahre 1949 berichteten die Belgier ROSA und FANARD (421) über transabdominale Amnionpunktionen zum Zwecke der pränatalen Geschlechtsbestimmung.

Im deutschen Sprachraum hat KUBLI 1959 die diagnostische Amniozentese eingeführt (273, 275). Sie diente ursprünglich der makroskopischen Beurteilung des Fruchtwassers auf Mekonium, eine Anwendung, die bald durch die von SALING (427) entwickelte Amnioskopie abgelöst wurde.

Der Siegeszug der Amniozentese begann erst 1961, als sich mit den Arbeiten von LILEY (292, 293) die Möglichkeit eröffnete, aus dem Fruchtwasser klinisch verwertbare Informationen über den Zustand des Feten in der rhesussensibilisierten Schwangerschaft zu gewinnen.

Fünf Jahre später gelang STEELE und BREG (486) sowie THIEDE et al. (506) die Anzüchtung fetaler Zellen aus dem durch Amniozentese gewonnenen Fruchtwasser. Sie legten damit den Grundstein zur pränatalen Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen.

Mit der Entwicklung der Reifetests durch BROSENS und GORDON (61), PITKIN und ZWIREK (388) sowie GLUCK et al. (173) fand sich schließlich auch ein Anwendungsgebiet für die Amniozentese in der Spätschwangerschaft.

Inzwischen ist die Punktion des schwangeren Uterus fast zu einem Routineeingriff geworden. Es liegen Studien aus ver-

schiedenen Ländern vor, die jeweils mehr als 1.000 Fälle umfassen (157, 365, 466, 79, 48, 90, 518, 107).

## 2. Indikationen

Die Indikationen zur Amniozentese bei der pränatalen Diagnose von Erbkrankheiten, bei der Bestimmung der fetalen Reife und bei der Erkennung besonderer Gefahrenzustände in der Spätschwangerschaft wurden in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

## 3. Technik der Amniozentese

Vor der 14. Graviditätswoche ist es kaum möglich, genügend Fruchtwasser zu gewinnen; außerdem ist die Menge fetaler Zellen in der Amnionflüssigkeit noch zu gering.

Am häufigsten wird heute in der 16. und 17. Schwangerschaftswoche punktiert (107). Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Fruchtwassermenge etwa 100-200 ml, sind es können ohne größeres Risiko die benötigten 20 ml entzogen werden. Die Anzahl vermehrungsfähiger Zellen ist hoch und der Alpha-Fetoprotein-Spiegel aussagekräftig.

Nach geltendem Recht ist in der Bundesrepublik Deutschland ein Schwangerschaftsabbruch nach der sog. Fruchtschadenindikation bis zum Ablauf der 22. Woche nach der Empfängnis zulässig (§ 218 a Abs. 3 StGB). So bleibt im allgemeinen genügend Zeit für die Diagnosestellung, selbst wenn die Amniozentese wiederholt werden muß.

Für die Durchführung der Fruchtwasserpunktion in der ersten Schwangerschaftshälfte empfiehlt OPRI (375) folgende Vorgehensweise:

1. Erhebung der Anamnese und gynäkologische Untersuchung
2. Ultraschalluntersuchung
3. Entleerung von Blase und Mastdarm

4. Lagerung der Patientin auf einem gynäkologischen Untersuchungsstuhl, Desinfektion und Lokalanästhesie der Bauchdecke
5. Amniozentese
6. Überwachung von Mutter und Fetus über zwei Stunden (s. dazu auch RON u. POLISHUK, 418).

Die Ultraschalluntersuchung soll die Intaktheit der Gravidität bestätigen und Zwillingschwangerschaften sowie schwere Mißbildungen ausschließen. Außerdem gibt sie über die Dicke der Bauchdecke und der Uteruswand sowie über die Lage der Plazenta und des Feten Aufschluß. Anhand des Ultraschallbildes werden Punktionsstelle, Einstichrichtung und -tiefe ermittelt. Danach kann die Punktion mit freier Nadelführung (sog. Free-Hand-Needle-Technik) erfolgen. Zeigt das Ultraschallbild in der 16. Schwangerschaftswoche eine die gesamte Uterusvorderwand bedeckende Plazenta, so raten VETTER et al. (519) zu einer Verschiebung des Eingriffs um zwei bis drei Wochen. Durch die Größenzunahme der Gebärmutter entstehen dann meist günstigere Punktionsverhältnisse.

Grundsätzlich sollte man transplazentare Punktionen vermeiden. Es wurden Fälle beschrieben, in denen es zu einer Verletzung größerer Plazentagefäße und zum akuten Verblutungstod des Feten kam (190, 562). Vor allem aber soll das Vorhandensein von Blut im abgenommenen Fruchtwasser die Hauptursache für das Nichtangehen der Zellkulturen sein. Es überrascht allerdings, daß von 248 nachweislich transplazentar gewonnenen Fruchtwasserproben in der bundesdeutschen Studie (107) nur 27, das sind 10,9%, Blut enthielten. So bestreiten denn auch einige Autoren (562, 79, 369), daß durch die Plazentalokalisation im Ultraschallbild die Zahl blutiger Punktate gesenkt werden könne. HOFMANN et al. (224), CHANDRA et al. (78) sowie CRANDON und PEEL (91) konnten dagegen durch den Einsatz der Sonographie sowohl die Häufigkeit bluthaltiger Fruchtwasserproben als auch die Zahl der erfolglosen Punktionsversuche senken. Da heute praktisch jede geburtshilfliche Klinik über ein Ultraschallgerät verfügt, besteht mithin

kein Grund, auf dieses diagnostische Hilfsmittel zu verzichten. Im bundesdeutschen Raum wird wohl kaum eine Amniozentese ohne Ultraschall durchgeführt (107).

Als weitere Methode kommt die Punktion der Amnionhöhle unter direkter Ultraschallsicht mit Hilfe des Realtime-Scanners nach JONATHA (248) in Betracht. Diese Technik wird z.B. von der Arbeitsgruppe um SCHMIDT und KUBLI (442), von MEYENBURG et al. (322) und von BRUSIS (63) bevorzugt. Sie hat den Nachteil, daß relativ dicke teflonbeschichtete Kanülen verwendet werden müssen. Nach einer kanadischen Untersuchung (466) bergen großlumige Nadeln jedoch ein höheres Infektionsrisiko, und in der deutschen Gemeinschaftsstudie (107) wurde eine signifikant erhöhte Abortrate bei Punktionen mit dicken Nadeln (1,2 mm) festgestellt.

Außerdem müssen besondere Maßnahmen getroffen werden, um die Sterilität nicht durch das Anbringen des Ultraschallkopfes zu gefährden (s. z.B. MÜLLER-HOLVE u. MARTIN, 342).

In einigen Kliniken findet der zentral durchbohrte Schallkopf nach BANG und NORTHEVED (21) Verwendung, durch den die Punktionssnadel in ein freies Fruchtwasserareal vorgeschoben wird.

Im Vergleich der drei Methoden schnitt nach den Ergebnissen von TERINDE et al. (502) die Amniozentese unter direkter Ultraschallsicht mit dem Realtime-Scanner am besten ab.

Die bevorzugte Punktionsstelle ist bei den einzelnen Untersuchern unterschiedlich. In der deutschen Studie (107) wurde am häufigsten in der Uterusmitte oder im Fundusbereich punktiert. Um Verletzungen von Blase und Rektum zu vermeiden, muß der Uterus von einem Assistenten festgehalten und gegen die Bauchwand gedrängt werden. Weitere Einzelheiten zur Amniozentesetechnik können dem Handbuchbeitrag von BRUSIS et al. (64) entnommen werden.

Schwierig ist die diagnostische Amniozentese bei Zwillingschwangerschaften. Hier muß zunächst durch die Ultraschalluntersuchung geklärt werden, ob zwei getrennte Amnionhöhlen angelegt sind. Um sicherzustellen, daß in solchen Fällen nicht zweimal dieselbe Fruchthöhle punktiert wird, wurde von BANG et al. (20) 1975 nach der ersten Entnahme Kongorotlösung in das Fruchtwasser injiziert. Zur besseren Unterscheidung von Blut empfehlen TERINDE und CLAUSSEN (501) den Farbstoff Indigokarmin. In der DFG-Studie (107) sind inzwischen 51 erfolgreiche Amniozentesen zweier Fruchthöhlen dokumentiert. Die Technik selbst kann nach einer 1983 erschienenen Veröffentlichung von GOLDSTEIN und STILLIS (184) als gefahrlos angesehen werden.

Problematisch ist hingegen die Indikationsstellung im Hinblick auf die Gefahr, gegebenenfalls einen gesunden Zwilling zusammen mit einem kranken opfern zu müssen. SCHLENSKER (440) hält es für vertretbar, beim Nachweis einer schwerwiegenden Erkrankung eines Feten die Schwangerschaft abzubrechen. In den letzten Jahren ist es in mehreren Fällen gelungen, den geschädigten Feten operativ zu entfernen und die Schwangerschaft zu erhalten (22, 165, 415).

Auch in der Spätschwangerschaft sollte der Amniozentese eine Ultraschalluntersuchung zum Ausschluß einer tiefsitzenden Vorderwandplazenta vorausgehen. Meist wird infrazephalisch punktiert, d.h. der vorangehende Teil wird mit einer Hand nach oben geschoben, und man geht mit der Nadel unmittelbar oberhalb der Symphyse ein (64, 27). Ist der Kopf bereits ins Becken eingetreten, so kann im Bereich der kleinen Teile oder des Nackens punktiert werden.

#### 4. Komplikationen der Amniozentese

Das National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) der USA ließ 1976 eine Untersuchung über die Sicherheit der Amniozentese im zweiten Trimenon durchführen, in der

über 1.000 Schwangerschaften erfaßt wurden (365). Ähnliche Studien liegen aus Kanada (466), Großbritannien (79), Kalifornien (90), den Niederlanden (518) und der Bundesrepublik Deutschland vor (107).

Diese Untersuchungsergebnisse sind allerdings nur bedingt vergleichbar, da in bezug auf Indikationsstellung, Punktions-technik und Zusammensetzung des Patientenguts erhebliche Unterschiede bestehen. Darüber hinaus liegen den statistischen Auswertungen unterschiedliche Definitionen und Bezugsgrößen zugrunde, was ihre Vergleichbarkeit weiter erschwert. Trotz dieser Einschränkungen soll im folgenden der Versuch einer Zusammenfassung dieser sechs großen Studien unternommen werden.

#### a. Gefährdung der Mutter

Bauchdeckenhämatome, Harnblasen- und Darmverletzungen sowie intraperitoneale Blutungen durch Verletzung der Uteruswand sind selten und können durch sorgfältiges Vorgehen verhindert werden (275, 503). Prinzipiell ebenfalls vermeidbar sind Infektionen, die eine schwere Bedrohung für Mutter und Kind darstellen. In der deutschsprachigen Literatur wird das Risiko einer Amnionitis mit 0,1-0,4% und das einer schweren mütterlichen Infektion mit 0,03-0,19% angegeben (559). Alle drei bisher in der Weltliteratur beschriebenen mütterlichen Todesfälle nach Amniozentese waren die Folge schwerer Amnioninfektionen (Zusammenstellung bei MEYENBURG et al., 322).

Auch bei sorgfältiger Plazentalokalisation muß mit dem Übertritt fetalen Blutes in den mütterlichen Kreislauf gerechnet werden. Die Arbeitsgruppe um SCHMIDT und KUBLI (442) fand, je nach Punktionstechnik, bei 7-12,6% der Mütter nach der Amniozentese fetale Erythrozyten im Blutaussstrich. Daher ist bei Schwangeren mit negativem Rhesusfaktor eine routinemäßige Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer Sensibilisierung angezeigt.

## b. Gefährdung des Kindes

Einen Überblick über die Häufigkeit der zum Tod des Kindes führenden Komplikationen in den einzelnen Untersuchungen gibt Tab. 1. Unmittelbar im Anschluß an die Punktion kommt es bei etwa 2% der Schwangeren zu erhöhten Temperaturen, Gebärmutterkontraktionen, Blutungen oder Fruchtwasserabgängen (365, 107). In einem Teil der Fälle kündigen diese Ereignisse Fehlgeburten an.

Unter den möglichen Abortursachen scheinen Plazentaverletzungen eine wichtige Rolle zu spielen, zumal nach mehrmaligen Einstichen sowie nach Aspiration blutigen Fruchtwassers gehäuft Fehlgeburten beobachtet wurden (79, 90, 107, 417). Etwa 10% der Aborte sollen nach Meinung von TETTENBORN et al. (503) auf Infektionen der Eihäute und des Fruchtwassers zurückzuführen sein. MEYENBURG et al. (322) fanden nach Amniozentesen verschleppte Haut- und Darmbakterien in der Fruchthöhle. Bei streng sterilem Vorgehen dürfte die Infektionsgefahr jedoch gering sein.

Zum Tode führende Verletzungen des Feten durch die Punktionskanüle sind glücklicherweise Einzelfälle geblieben (505, 9, 395).

In der DFG-Studie (107) wurden bisher nur bei fünfzehn der 42 untersuchten Fehlgeburten nach Amniozentese Verletzungs- oder Entzündungszeichen gefunden, die auf den Punktionsvorgang zurückgehen könnten. In den anderen Fällen sind Mißbildungen oder Chromosomenanomalien als Abortursache wahrscheinlicher.

Möglicherweise ist das Abortrisiko auch von der jeweiligen Indikation abhängig. So stellten BENNETT (26) und WEISS et al. (539) fest, daß Frauen, die wegen erhöhter Alpha-Fetoproteinkonzentrationen im Serum zur Amniozentese gekommen waren, deren Fruchtwasser aber unauffällig war, wesentlich mehr Fehlgeburten hatten als die übrigen untersuchten Schwangeren. Offenbar zeigen erhöhte AFP-Konzentrationen im mütterlichen

Tab. 1. Tödliche Komplikationen nach Amniozentese

| Studie                                   | Zahl der Schwanger-<br>schaften | Fehlgeburten <sup>1)</sup> | Totgeburten <sup>2)</sup> | Kinder-<br>sterblichkeit |
|------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| NICHD, USA<br>(365)                      | 1.040                           | 3,5 %                      |                           | 1,6 ‰ <sup>3)</sup>      |
| SIMPSON et al.<br>Kanada (466)           | 1.020                           | 4,7 %                      |                           | 0,5 ‰ <sup>4)</sup>      |
| CHAYEN, Großbri-<br>tannien (79)         | 2.428                           | 2,6 %                      | 1,1 %                     | 1,2 ‰ <sup>4)</sup>      |
| CRANDALL et al.<br>Kalifornien (90)      | 2.000                           | 1,3 %                      | 1,4 ‰ <sup>4)</sup>       |                          |
| VERJAAL et al.<br>Niederlande (518)      | 1.500                           | 3,9 %                      | 1,9 ‰ <sup>4)</sup>       |                          |
| DFG, Bundesrepublik<br>Deutschland (107) | 5.821                           | 1,8 %                      | 0,65 %                    | 0,8 ‰ <sup>4)</sup>      |

1) bis einschließlich 27. Schwangerschaftswoche

2) ab 28. Schwangerschaftswoche

3) bis zum Ende des ersten Lebensjahrs

4) bis einschließlich erste Lebenswoche

Blut unter anderem unabhängig von der Amniozentese eine Abortgefährdung an (s. dazu auch SEPPÄLÄ und RUOSHLATI, 457).

Im übrigen darf nicht außer acht gelassen werden, daß der Eingriff zu einer Zeit erfolgt, in der auch Spontanaborte auftreten. Das erhöhte Alter der Mutter, die häufigste Indikation, stellt ohnehin einen Risikofaktor in bezug auf die Auslösung eines Aborts dar.

Deshalb kommt der Zusammensetzung der Vergleichskollektive eine entscheidende Bedeutung für die Ergebnisse der kontrollierten Studien zu. Der britischen Studie (79) zufolge liegt die Aborthäufigkeit nach transabdominaler Amnionpunktion um 1% über der zu erwartenden Rate von Spontanaborten in einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe. In der kalifornischen Untersuchung (90) beträgt diese Differenz nur 0,5%, und die NICHD-Studie (365) sowie die kanadische Untersuchung (466) weisen keinen Unterschied auf.

Die britischen Forscher (79) beobachteten eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten durch vorzeitige Plazentalösung sowie von Todesfällen in der ersten Lebenswoche durch hyaline Membranen, wenn in der Frühgravidität eine Amniozentese stattgefunden hatte.

Auch bei den überlebenden Kindern aus dem Amniozentesekollektiv traten ungeklärte pulmonale Komplikationen auf. Die Autoren (79) äußerten den Verdacht, daß der Entzug von Fruchtwasser das Gleichgewicht zwischen der fetalen Lungensekretion und den anderen Fruchtwasserquellen stört und zu einer Lungenhyperplasie führt, die sich in der Neugeborenenperiode als Atemnotsyndrom äußert.

Skelettfehlbildungen wie Klumpfüße und kongenitale Hüftgelenksdysplasien werden auch in der deutschen (107) und der amerikanischen Studie (365) beschrieben, doch stellen allein die britischen Untersucher (79) Vergleichszahlen zur Verfügung, die auf eine signifikante Häufung dieser Mißbildungen

schließen lassen. Die Kompression des Skeletts durch den Verlust von Fruchtwasser kommt hier, ähnlich wie es DUNN (125) bei der Oligohydramnie vermutet, als Ursache in Frage.

Auf die Gefahr der Entstehung von Amnionbändern durch die Verletzung der Eihäute bei der Amnionpunktion haben BAKER und RUDOLPH (18) aufmerksam gemacht. Inzwischen sind drei Fälle bekannt geworden, in denen nach einer Amniozentese eine Amputation von Gliedmaßen durch Amnionbänder erfolgte (MOES-SINGER et al., 335; REHDER u. WEITZEL, 407), und ein weiterer mit tödlichem Ausgang, in dem die Nabelschnur durch Amnionbänder abgeschnürt wurde (ASHKENAZY et al., 9).

Hautnarben, die als Punktionsfolge diskutiert werden müssen, fanden sich bei 0,3% der Lebendgeborenen in der DFG-Studie (107).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich das Risiko für die Schwangere, ihr Kind zu verlieren, durch die Amniozentese in der Frühschwangerschaft um etwa 1% erhöht. Die Indikation zur Fruchtwasserpunktion sollte also nur dann gestellt werden, wenn die statistische Wahrscheinlichkeit, daß es sich um ein Kind mit einer pränatal diagnostizierbaren Störung handelt, größer als 1% ist.

Bei der Amniozentese in der Spätschwangerschaft sind Komplikationen selten, obwohl auch hier blutige Fruchtwasseraspirate, fetomaternal Transfusionen, Fruchtwasserabgänge und Wehenauslösungen erwähnt wurden (275, 27). Bezogen auf den Informationswert der Untersuchung ist das Risiko des Eingriffs jedoch als gering einzuschätzen.

### III. ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN FORSCHUNGSERGEBNISSE DER JÜNGSTEN ZEIT

Die intensive Beschäftigung mit dem Fruchtwasser und seinen Bestandteilen, die durch die Einführung der diagnostischen Amniozentese vor nunmehr über zwanzig Jahren möglich wurde, hat sowohl unser theoretisches Verständnis für die intrauterine Entwicklung des Kindes erweitert als auch eine Fülle klinisch verwertbarer Erkenntnisse geliefert.

Unter der Vielzahl von Forschungsergebnissen, die wir im Rahmen dieser Arbeit diskutiert haben, möchten wir abschließend noch einmal diejenigen hervorheben, die uns zukunftsweisend für die moderne Geburtshilfe erscheinen.

1. Die pränatale Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen gehört derzeit wohl zu den am stärksten expandierenden Bereichen der Medizin. Durch Untersuchungen des Fruchtwassers können viele Chromosomenanomalien, angeborene Stoffwechselstörungen und Mißbildungen zu einem Zeitpunkt erkannt werden, zu dem ein Schwangerschaftsabbruch noch möglich ist. STEELE und BREG (486), THIEDE et al. (506), JACOBSON und BARTER (244) sowie NADLER und GERBIE (354) haben durch die erfolgreiche Anzüchtung von Fruchtwasserzellen in den sechziger Jahren die Voraussetzung für die Mehrzahl dieser Untersuchungen geschaffen.

Die Beiträge vieler einzelner Forschergruppen zur Chromosomendiagnostik spiegeln sich in den großen Studien aus den Vereinigten Staaten (332, 365, 177), Kanada (466), Großbritannien (79), Frankreich (48, 497), den Niederlanden (518) und der Bundesrepublik Deutschland (107) wider. Letztere hat insbesondere den lange verkannten Einfluß des väterlichen Alters auf das Auftreten von Chromosomenanomalien anhand eines umfangreichen Zahlenmaterials belegt.

Die Früherkennung von Stoffwechselerkrankungen ist von der Arbeitsgruppe um NADLER (349-355, 401-403, 530-533) begründet worden. Heute können bereits über 100 verschiedene Stoffwechselstörungen intrauterin diagnostiziert werden, wie die Aufstellungen von GALJAARD (160) sowie von STEPHENSON und WEAVER (489) zeigen.

Die von BROCK und SUTCLIFFE (59) 1972 erkannte Bedeutung des Alpha-Fetoproteins im Fruchtwasser bei offenen Neuralrohrdefekten des Feten ist zum Ausgangspunkt umfangreicher diagnostischer Maßnahmen geworden. Diese bestehen heute aus der von BROCK, BOLTON und MONAGHAN (57) eingeführten Bestimmung des Alpha-Fetoproteins im mütterlichen Blut als Suchmethode, der Messung der Alpha-Fetoproteinkonzentration im Fruchtwasser und der Bestimmung der Azetylcholinesterase in der Amnionflüssigkeit nach CHUBB et al. (82) sowie SMITH et al. (476) zur Absicherung des Ergebnisses.

2. Die Diagnose der fetalen Reife anhand des Zellbildes im Fruchtwaspunktat geht auf die Arbeiten von KITTRICH (255) sowie von BROSENS und GORDON (60, 61) aus den sechziger Jahren zurück. Die Erfassung der Lungenreife des Feten, die heute im Zentrum der Reifediagnostik steht, beruht auf den Forschungsergebnissen der Arbeitsgruppe um GLUCK, KULOVICH, BORER und HALLMAN (173, 172, 174, 47, 204), die nicht nur die chemische Struktur des Antiateletasefaktors aufgeklärt, sondern 1971 auch die Relation zwischen seinen Bestandteilen Lezithin und Sphingomyelin (die sog. Lezithin-Sphingomyelin-Ratio) in ihrer klinisch-diagnostischen Bedeutung erkannt haben. Eine Alternative zu dieser Methode stellt heute die Messung der Lezithinkonzentration im Fruchtwasser dar, für die KYNAST und SALING (282) eine densitometrische, DIEDRICH et al. (108, 109) eine enzymatische Bestimmungsmethode entwickelt haben. Der von CLEMENTS et al. (83) 1972 eingeführte Schütteltest hat als schnelle Suchmethode weite Verbreitung gefunden. Neuerdings ist die Bestimmung der optischen Dichte des Fruchtwassers nach SBARRA et al. (436) in

Konkurrenz zu ihm getreten. Vielversprechende Methoden sind auch die Messung der Fluoreszenzpolarisation (SHINITZKY et al., 461) sowie die direkte Erfassung der Oberflächenaktivität des Fruchtwassers, die von der Arbeitsgruppe um LEMPert und MÜLLER-TYL (286, 343, 345) in die pränatale Diagnostik eingeführt worden ist.

3. Die Erkennung einer Gefährdung des Feten durch Sauerstoffmangel ist eng mit dem Namen SALING (427, 428) verknüpft, der 1962 die Amnioskopie zur Beurteilung der Fruchtwasserfarbe bei noch stehender Fruchtblase entwickelt und zur Routine-Methode ausgefeilt hat.

Eine Gefährdung des Feten bei Rhesusinkompatibilität zwischen Mutter und Kind kann durch die spektralphotometrische Analyse des Fruchtwasser-Bilirubins erkannt werden. Die Auswertung der Messungen geschieht nach wie vor mit der 1961 von LILEY (292) beschriebenen graphischen Methode, ergänzt durch die von HOFFBAUER (222, 223) eingeführte Bestimmung der Rhesus-Antikörper im Fruchtwasser.

Bei der pränatalen Diagnostik von Erbkrankheiten bedeutet die relativ hohe Treffsicherheit der heutigen Untersuchungsmethoden vor allem, daß wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Erkrankungen des Feten mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen können und damit den Eltern ein angstfreies Erleben der Schwangerschaft ermöglichen. Die ständig wachsende Zahl der Frauen, die sich hilfesuchend an eine genetische Beratungsstelle wenden, zeigt, wie wichtig die weitere Forschung und Zusammenarbeit von Genetikern und Frauenärzten auf diesem Gebiet ist.

Die Diagnostik der fetalen Reife wie auch die Früherkennung von Gefahrenzuständen anhand des Fruchtwassers ermöglichen die Wahl des optimalen Zeitpunktes für die Entbindung und damit eine bedeutende Verbesserung der Lebenschancen des Kindes.

#### IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. AGORASTOS, T.: Präpartale Beurteilung der fetalen Reife durch zytologische Fruchtwasseruntersuchungen. Z. Geburtsh. u. Perinat. 183 (1979) 118-127
2. AGORASTOS, T., T. BÄR, E. I. GRUSSENDORF, B. LIEDTKE, G. LAMBERTI: "Zur Feinmorphologie der Fruchtwasserzellen" A. nichtvitale Zellen. Teil II: Keratinozyten. Z. Geburtsh. u. Perinat. 185 (1981) 178-182
3. AGORASTOS, T., G. VLASSIS, B. ZOURNATZI, A. PAPALOUKAS: Lungenreife und Hautreife des Feten: zwei unterschiedliche Begriffe und die klinische Bedeutung ihrer Differenzierung. Z. Geburtsh. u. Perinat. 187 (1983) 146-150
4. AITKEN, D. A., W. J. KLEIJER, M. F. NIERMEIJER, E. HERSCHEB-VOOGT, H. GALJAARD: Prenatal detection of a probable heterozygote for ADA deficiency and severe combined immunodeficiency disease using a microradioassay. Clin. Genet. 17 (1980) 293-298
5. ANDERER, M., H. J. GRABOW, A. E. SCHINDLER: Bestimmung der fetalen Lungenreife: mittels Shake-Test nach Clements und L/S-Ratio. Fortschr. Med. 99 (1981) 959-963
6. ANDERSON, D. G.: Amniotic fluid embolism. A re-evaluation. Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 336-348
7. ARMSTRONG, D., D. E. VAN WORMER: Rapid determination of pulmonary surfactant. Amer. J. Obstet. Gynec. 114 (1972) 1083-1086
8. ARVIDSON, G., H. EKELOUND, B. ÅSTEDT: Phospholipid composition of human amniotic fluid during gestation and at term. Acta obstet. gynec. scand. 51 (1972) 71-75
9. ASHKENAZY, M., R. BORENSTEIN, Z. KATZ, M. SEGAL: Constriction of the umbilical cord by an amniotic band after midtrimester amniocentesis. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 89-91
10. ATLAY, R. D., J. R. SUTHERST: Premature rupture of the fetal membranes confirmed by intraamniotic injection of dye (Evans blue T-1824). Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 993-994
11. AUBRY, R. H., J. E. ROURKE, R. ALMANZA, R. M. CANTOR, J. E. VAN DOREN: The lecithin/sphingomyelin ratio in a high risk obstetric population. Obstet. and Gynec. 47 (1976) 21-27

12. AULA, P., J. RAPOLA, S. AUTIO, K. RAIVIO, O. KARJALAINEN: Prenatal diagnosis and fetal pathology of I-cell disease (mucopolipidosis type II). *J. Pediat.* 87 (1975) 221-226
13. AVEIGA, E. D., P. ESTOL, H. VIDAL, M. SCORZA, R. BELITZKY, R. BUSTOS, R. CALDEYRO-BARCIA: Persistence time of the ring of bubbles (PTRB): A method for the quantification of the foam test. *J. Perinat. Med.* 9 (1981) 275
14. AVERETTE, H. E., B. C. HOPMAN, J. H. FERGUSON: Cytodiagnosis of ruptured fetal membranes. Further experiences. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 87 (1963) 226-230
15. AVERY, M. E., J. MEAD: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Amer. J. Dis. Child.* 97 (1959) 517-523
16. BACH, G., R. FRIEDMAN, B. WEISSMANN, E. F. NEUFELD: The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of  $\alpha$ -L-iduronidase. *Proc. nat. Acad. Science (Wash.)* 69 (1972) 2048-2051
17. BAIN, A. D., I. I. SMITH, I. K. GAULD: Newborn after prolonged leakage of liquor amnii. *Brit. med. J.* 2 (1964) 598-599
18. BAKER, C. J., A. J. RUDOLPH: Congenital ring constrictions and intrauterine amputations. *Amer. J. Dis. Child.* 121 (1971) 393-400
19. BALKENHOL, E.: Diagnostische Aussagekraft pathologischer Fruchtwasserbefunde vor und während der Geburt. *Med. Diss., Berlin* 1981
20. BANG, J., H. NIELSEN, J. PHILIP: Prenatal karyotyping of twins by ultrasonically guided amniocentesis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 123 (1975) 695-696
21. BANG, J., A. NORTHEVED: A new ultrasonic method for trans-abdominal amniocentesis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 114 (1972) 599-601
22. BECK, L., R. TERINDE, M. DOLFF: Zwillingschwangerschaft mit freier Trisomie 21 eines Kindes; Sectio parva mit Entfernung des kranken und spätere Geburt des gesunden Kindes. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 40 (1980) 397-400
23. BEJAR, R., G. GIUSSI, C. CASACUBERTA, V. CURBELO, R. CALDEYRO-BARCIA: The actual value of  $pO_2$  in human amniotic fluid. *Europ. J. Obstet. Gynec.* 6 (1971) 189-193
24. BELISLE, S., M. FENCL, D. TULCHINSKY: Amniotic fluid testosterone and follicle-stimulating hormone in the determination of fetal sex. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 128 (1977) 514-519

25. BELISLE, S., D. TULCHINSKY: Amniotic fluid hormones. In: TULCHINSKY, D., K. J. RYAN (Eds.): Maternal-fetal endocrinology. P. 169-195. Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1980
26. BENNETT, M. J.: Fetal loss after second-trimester amniocentesis in women with raised serum-alpha-fetoprotein. *Lancet* II (1978) 987
27. BENNETT, M. J.: Amniocentesis. In: SANDLER, M. (Ed.): Amniotic fluid and its clinical significance. P. 27-36. Dekker, New York, Basel 1981
28. BENT, A. E., J. H. GRAY, E. R. LUTHER, M. OULTON, L. J. PEDDLE: Phosphatidylglycerol determination on amniotic fluid 10,000 x g pellet in the prediction of fetal lung maturity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 139 (1981) 259-263
29. BENT, A. E., J. H. GRAY, E. R. LUTHER, M. OULTON, L. J. PEDDLE: Assessment of fetal lung maturity: relationship of gestational age and pregnancy complications to phosphatidylglycerol levels. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 142 (1982) 664-669
30. BERG, D.: Kritische Bilanz der Fruchtwasseruntersuchungen in der Schwangerschaft. *Gynäkologie* 7 (1974) 4-12
31. BERGSTRAND, C. G., B. CZAR: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 8 (1956) 174
32. BERGSTRÖM, S.: Amniotic fluid cell exfoliation in early human pregnancy. *Acta obstet. gynec. scand.* 58 (1979) 353-360
33. BERLE, P., H. SCHULTZE-MOSGAU: Chorales Gonadotropin im mütterlichen und fetalen Blut und im Fruchtwasser bei Rh-Inkompatibilität. *Arch. Gynäk.* 207 (1969) 460-469
34. BERLE, P., H. SCHULTZE-MOSGAU: Das Verhalten des placentaren Laktogens im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser bei Rh-Inkompatibilität. *Arch. Gynäk.* 216 (1974) 281-287
35. BEVIS, D. C. A.: Composition of liquor amnii in haemolytic disease of newborn. *Lancet* II (1950) 443
36. BEVIS, D. C. A.: The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* I (1952) 395-398
37. BEVIS, D. C. A.: The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 60 (1953) 244-250
38. BEVIS, D. C. A.: Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 63 (1956) 68-75

39. BHAGWANANI, S. G., D. FAHMY, A. C. TURNBULL: Prediction of neonatal respiratory distress by estimation of amniotic-fluid lecithin. *Lancet* I (1972) 159-162
40. BHAGWANANI, S. G., D. FAHMY, A. C. TURNBULL: Bubble stability test compared with lecithin assay in prediction of respiratory distress syndrome. *Brit. med. J.* I (1973) 697-700
41. BICHLER, A., G. DAXENBICHLER, W. GEIR: Determination of amniotic fluid palmitic acid concentration for the estimation of fetal lung maturity. *Clin. chim. Acta* 74 (1977) 133-138
42. BIEZINSKI, J. J.: Amniotic fluid phospholipids in early gestation. *Obstet. and Gynec.* 41 (1973) 825-828
43. BIEZINSKI, J. J., W. POMERANCE, J. GOODMAN: Studies on the origin of amniotic fluid lipids. I. Normal composition. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102 (1968) 853-861
44. BLUMENFELD, T. A., R. I. STARK, L. S. JAMES, J. D. GEORGE, I. DYRENFURTH, V. J. FRED, M. SHINITZKY: Determination of fetal lung maturity by fluorescence polarization of amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 130 (1978) 782-787
45. BOOG, G., M. BEN BRAHIM, R. GANDAR: Betamimetic drugs and possible prevention of respiratory distress syndrome. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 82 (1975) 285-288
46. BOOTH, C. W., A. B. GERBIE, H. L. NADLER: Intrauterine detection of GM<sub>1</sub>gangliosidosis, type 2. *Pediatrics* 52 (1973) 521-524
47. BORER, R. C., L. GLUCK, R. K. FREEMAN, M. V. KULOVICH: Prenatal prediction of the respiratory distress syndrome (RDS). *Pediat. Res.* 5 (1971) 655
48. BOUÉ, J., I. MORER, V. LAISNEY, A. BOUÉ: Diagnostic prénatal: résultats de 1532 ponctions amniotiques et étude prospective de 1023 cas. *Nouv. Presse méd.* 8 (1979) 2949-2953
49. BOURGEOIS, G. A.: Identification of fetal squamas and diagnosis of ruptured membranes by vaginal smear. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 44 (1942) 80-87
- 49a. BRADY, R. O., B. W. UHLENDORF, L. B. JACOBSON: Fabry's disease: Antenatal detection. *Science* 172 (1971) 174-175
50. BRAME, R. G., J. MACKENNA: Vaginal pool phospholipids in the management of premature rupture of membranes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 145 (1983) 992-1000

51. BRANCHINI, B. R., G. M. SALITURO, B. J. ROSENSTEIN, W. T. BRUNS: 4-methylumbelliferylguanidinobenzoate reactive plasma "protease" in cystic fibrosis is albumin. *Lancet* I (1982) 618-619
52. BRETSCHER, J.: Pränatale Diagnostik. In: SCHWALM, H., G. DÖDERLEIN (Hrsgg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Bd. III, S. 659-708. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1965, Ergänzungslieferung 1970
53. BRETSCHER, J.: Die perinatale Gefährdung. *Wien. med. Wschr.* 123 (1973) 505-511
54. BROCK, D. J. H.: Mechanisms by which amniotic fluid alpha-fetoprotein may be increased in fetal abnormalities. *Lancet* II (1976) 345-346
55. BROCK, D. J. H.: Prenatal diagnosis - chemical methods. *Brit. med. Bull.* 32 (1976) 16-20
56. BROCK, D. J. H.: Foeto-specific proteins in prenatal diagnosis. The First Wellcome Trust Lecture. *Biochem. Soc. Trans.* 7 (1979) 1179-1195
- 56a. BROCK, D. J. H.: Prenatal diagnosis of neural tube defects. In: WEITZEL, H. K., J. SCHNEIDER (Eds.): *AFP in clinical medicine*. P. 1-6. Thieme, Stuttgart, New York 1979
57. BROCK, D. J. H., A. E. BOLTON, J. M. MONAGHAN: Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* II (1973) 923-924
58. BROCK, D. J. H., C. HAYWARD: Amniotic fluid arginine esterases as markers for cystic fibrosis. *Lancet* I (1982) 619-620
59. BROCK, D. J. H., R. G. SUTCLIFFE: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* II (1972) 197-199
60. BROSENS, I., H. GORDON: The cytological diagnosis of ruptured membranes using the Nile blue sulphate staining. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 72 (1965) 342-346
61. BROSENS, I., H. GORDON: The estimation of fetal maturity by cytological examination of the liquor amnii. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 73 (1966) 88-90
62. BROWN, M. S., J. L. GOLDSTEIN, K. VANDENBERGHE, J. P. FRYNS, P. T. KOVANEN, R. EECKELS, H. VANDENBERGHE, J. J. CARRIMAN: Prenatal diagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia. Expression of a genetic receptor disease in utero. *Lancet* I (1978) 526-529
63. BRUSIS, E.: Vor- und Nachteile der Amniozentese durch Blindpunktion nach Plazentalokalisation und durch Punktion unter Ultraschallsicht. In: SCHMIDT E., J. W. DUDENHAUSEN, E. SALING (Hrsgg.): *Perinatale Medizin*. Bd. VIII, S. 188-189. Thieme, Stuttgart, New York 1981

64. BRUSIS, E., B. NITSCH, H. WENGELER: Fruchtwasser und Amnion. In: SCHWALM, H., G. DÜDERLEIN (Hrsgg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd. IV, S. 667-750. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1965, Ergänzungslieferung 1975
65. BRUSIS, E., H. K. RJOSK, E. KUSS: Wertigkeit der Alpha-1-Fetoprotein-Bestimmung im Fruchtwasser für die Diagnose fetaler Mißbildungen bei Patientinnen mit Hydramnion. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 818-822
66. BRUSIS, E., H. K. RJOSK, E. KUSS: Diagnostische Wertigkeit der HPL-Konzentration des Fruchtwassers bei Rh-Inkompatibilität. Arch. Gynec. 232 (1981) 494-495
67. BUHI, W. C., W. N. SPELLACY: Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. Amer. J. Obstet. Gynec. 121 (1975) 321-323
68. BUNJES, R.: Die Amnioskopie vor der 39. Schwangerschaftswoche. Med. Diss., Berlin 1971
69. BUSTOS, R., G. GIUSSI, J. VINACUR, P. DUHAGÓN, R. MAGRI, J. XERCAVINS, C. CABALLERO, R. ROSAS: Determination of fetal lung maturity by L/S ratio, "shake test" and phosphatidylglycerol in amniotic fluid. J. perinat. Med. 7 (1979) 78-84
70. BUSTOS, R., M. V. KULOVICH, L. GLUCK, S. G. GABBE, L. EVERTSON, C. VARGAS, E. LOWENBERG: Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 133 (1979) 899-903
71. CABERO, L., E. GIRALT, E. NAVARRO, J. CALAF, A. CABERO, P. DURÁN-SÁNCHEZ, J. ESTEBAN-ALTIRIBA: A betamimetic drug and human fetal lung maturation. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 9 (1979) 261
72. CANTZ, M., J. GEHLER: The mucopolysaccharidoses. Inborn errors of glycosaminoglycan catabolism. Hum. Genet. 32 (1976) 233-255
73. CARR, D. H.: Chromosome studies in abortuses and still-born infants. Lancet II (1963) 603-606
74. CARTER, C. O., K. A. EVANS: Risk of parents who have had one child with DOWN'S syndrome (mongolism) having another child similarly affected. Lancet II (1961) 785-788
75. CASPI, E., P. SCHREYER, J. TAMIR: The amniotic fluid foam test, L/S ratio, and total phospholipids in the evaluation of fetal lung maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 323-326

76. CASSADY, G., C. HINKLEY, P. BAILEY, M. BLAKE, B. YOUNGER:  
Amniotic fluid creatinine in pregnancies complicated  
by diabetes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 122 (1975) 13-20
77. CAVALIERI, R. L., J. C. BECK, L. BRAND, W. MITZNER, W. T.  
LONDON, J. W. C. JOHNSON: The relationship of amniotic  
fluid fluorescence polarization to neonatal lung func-  
tion. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 141 (1981) 652-657
78. CHANDRA, P., H. M. NITOWSKY, R. MARION, M. KOENIGSBERG,  
E. TABEN, H. W. KAVA: Experience with sonography as an  
adjunct to amniocentesis for prenatal diagnosis of  
fetal genetic disorders. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 133  
(1979) 519-524
79. CHAYEN, S.: An assessment of the hazards of amniocente-  
sis. Report to the Medical Research Council by their  
working party on amniocentesis. *Brit. J. Obstet.  
Gynaec.* 85, Suppl. 2 (1978) 1-41
80. CHERRY, S. H., S. KOCHWA, R. E. ROSENFELD: Bilirubin-  
protein ratio in amniotic fluid as an index of the  
severity of erythroblastosis fetalis. *Obstet. and  
Gynec.* 26 (1965) 826-832
81. CHOPRA, I. J., B. F. CRANDALL: Thyroid hormones and thy-  
rotropin in amniotic fluid. *New Engl. J. Med.* 293  
(1975) 740-743
82. CHUBB, I. W., P. M. PILOWSKY, H. J. SPRINGELL, A. C.  
POLLARD: Acetylcholinesterase in amniotic fluid: an  
index of fetal neural development? *Lancet* I (1979)  
688-690
83. CLEMENTS, J. A., A. C. G. PLATZKER, D. F. TIERNEY, C. J.  
HOBEL, R. K. CREASY, A. J. MARGOLIS, D. W. THIBEAULT,  
W. H. TOOLEY, W. OH: Assessment of the risk of the  
respiratory-distress syndrome by a rapid test for sur-  
factant in amniotic fluid. *New Engl. J. Med.* 282  
(1972) 1077-1081
84. CLEMENTS, J. A., F. I. REYES, J. S. D. WINTER, C. FAIMAN:  
Studies on human sexual development. III. Fetal pitui-  
tary and serum, and amniotic fluid concentrations of  
LH, cG, and FSH. *J. clin. Endocr.* 42 (1976) 9-19
85. COATES, P. M., J. A. CORTNER, M. T. MENNUTI, J. E.  
WHEELER: Prenatal diagnosis of Wolman disease. *Amer.  
J. med. Genet.* 2 (1978) 397-407
86. COPELAND, W.: Rapid assessment of fetal pulmonary maturi-  
ty. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135 (1979) 1048-1050
87. CORRIDAN, M., E. D. KENDALL, J. D. BEGG: Cord entangle-  
ment causing premature placental separation and amnio-  
tic fluid embolism. Case report. *Brit. J. Obstet.  
Gynaec.* 87 (1980) 935-940

88. COUILLIN, P., H. NICOLAS, J. BOUÉ, A. BOUÉ: HLA-typing of amniotic-fluid cells applied to prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* I (1979) 1076
89. COWETT, R. M., D. O. HAKANSON, R. W. KOCON, W. OH: Untoward neonatal effect of intraamniotic administration of methylene blue. *Obstet. and Gynec.* 48 (1976) 74-75
90. CRANDALL, B. F., J. HOWARD, T. B. LEBHERZ, L. RUBINSTEIN, W. F. SAMPLE, D. SARTI: Follow-up of 2000 second-trimester amniocenteses. *Obstet. and Gynec.* 56 (1980) 625-628
91. CRANDON, A. J., K. R. PEEL: Amniocentesis with and without ultrasound guidance. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 86 (1979) 1-3
92. CREMER, M., M. SCHACHNER, T. CREMER, W. SCHMIDT, T. VOIGTLÄNDER: Demonstration of astrocytes in cultures of amniotic fluid cells of three cases with neural-tube defect. *Hum. Genet.* 56 (1981) 365-370
93. CROWLEY, P.: Non quantitative estimation of amniotic fluid volume in suspected prolonged pregnancy. *J. Perinat. Med.* 8 (1980) 249-251
94. CUNNINGHAM, M. D., N. S. DESAI, S. A. THOMPSON, J. M. GREENE: Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 131 (1978) 719-724
95. CUNNINGHAM, M. D., J. W. GREENE, J. L. DUHRING: Incomplete surfactant phospholipid complex formation: absence of phosphatidylglycerol. *Gynec. Invest.* 8 (1977) 76
96. CURET, L. B., R. W. OLSON, J. M. SCHNEIDER, R. D. ZACHMAN: Effect of diabetes mellitus on amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and respiratory distress syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135 (1979) 10-13
97. DALE, G., A. ARCHIBALD, J. R. BONHAM, P. LOWDON: Diagnosis of neural tube defects by estimation of amniotic fluid acetylcholinesterase. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 88 (1981) 120-125
98. DANCIS, J.: Maple syrup urine disease. In: DORFMAN, A. (Ed.): *Antenatal diagnosis*. P. 123-125. University of Chicago Press, Chicago 1972
99. DANN, L. G., K. BLAU: Amniotic fluid arginine esterases as markers for cystic fibrosis. *Lancet* I (1982) 619

100. DATTATREYAMURTY, B., A. R. SHETH, T. V. PURANDARE, R. COMPANIVALLA, U. KRISHNA: Gonadotropins during second trimester of pregnancy. I. LH and hCG levels in maternal serum and amniotic fluid and their relationship to the sex of the fetus. *Acta endocr. (Kbh.)* 91 (1979) 692-703
101. DAVIES, M. E., E. L. POTTER: Intrauterine respiration of the human fetus. *J. Amer. med. Ass.* 131 (1946) 1194-1201
102. DAWOOD, M. Y., B. B. SAXENA: Testosterone and dihydrotestosterone in maternal and cord blood and in amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129 (1977) 37-42
103. DE BRUIJN, H. W. A., H. J. HUISJES: Omphalocelè and raised alpha-fetoprotein in amniotic fluid. *Lancet* I (1975) 525-526
104. DÉLÈZE, G., D. SIDIROPOULOS, G. PAUMGARTNER: Determination of bile acid concentration in human amniotic fluid for prenatal diagnosis of intestinal obstruction. *Pediatrics* 59 (1977) 647-650
105. DE MARS, R., G. SARTO, J. S. FELIX, P. BENKE: Lesch-Nyhan mutation: prenatal detection with amniotic fluid cells. *Science* 164 (1969) 1303-1305
106. DESNICK, R. J., W. KRIVIT, H. L. SHARP: In utero diagnosis of Sandhoff's disease. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 51 (1973) 20-26
107. DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT: 16. Informationsblatt über die Dokumentation der Untersuchungen im Rahmen des Schwerpunktprogramms "Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte". München 1982
108. DIEDRICH, K., S. E. EVANS, H. J. GIBITZ, A. R. HELBING, G. KYNAST, T. HEINZE, B. LIEDTKE, U. LORENZ, G. MARTENS, H. SCHLEBUSCH, V. SCHIÖLER, P. BOUCHELOUCHE, O. SIGGAARD-ANDERSEN, H. SIROWEY, D. WEJHS, A.-C. KESSLER, H. O. BEUTLER: Enzymatische Lezithinbestimmung in Fruchtwasser zur antepartalen Lungenreifediagnostik - Eine multizentrische Studie -. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 186 (1982) 19-26
109. DIEDRICH, K., S. HEPP, H. WELKER, D. KREBS, H. O. BEUTLER, G. MICHAL: Die enzymatische Lezithinbestimmung im Fruchtwasser zur Beurteilung der fetalen Lungenreife. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 39 (1979) 849-856
110. DIEDRICH, K., F. LEHMANN, D. KREBS: Die antepartale Beurteilung der Lungenreife in der Risikoschwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 41 (1981) 107-113

111. DIEDRICH, K., G. ROTH, D. KREBS: Die Messung der Fluoreszenzpolarisation im Fruchtwasser zur Bestimmung der fetalen Lungenreife. Z. Geburtsh. u. Perinat. 182 (1978) 405-409
112. DOLNYNIUK, M., E. ORFEI, H. VANIA, R. KARLMAN, P. TOMICH: Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism. Obstet. and Gynec. 61 (1983) 28-30
113. DOMBROSKI, R. A., J. MACKENNA, R. G. BRAME: Comparison of amniotic fluid lung maturity profiles in paired vaginal and amniocentesis specimens. Amer. J. Obstet. Gynec. 140 (1981) 461-464
114. DORAN, T. A., L. C. ALLEN, B. B. K. PIRANI, K. H. SHUMAK: False positive amniotic alpha fetoprotein levels resulting from contamination with fetal blood. Results of an experiment. Amer. J. Obstet. Gynec. 127 (1977) 759-762
115. DORAN, T. A., R. J. BENZIE, J. L. HARKINS, V. M. JONES OWEN, C. J. PORTER, D. W. THOMPSON, S. I. LIEGREN: Amniotic fluid tests for fetal maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 119 (1974) 829-837
116. DORAN, T. A., R. M. MALONE, R. J. BENZIE, V. M. JONES OWEN, D. W. THOMPSON, M. L. NEW: Amniotic fluid tests for fetal maturity in normal and abnormal pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 125 (1976) 586-592
117. DÖRNER, G., F. STAHL, W. ROHDE, H. HALLE, P. RÖSSNER, D. GRUBER, U. HERTER: Radioimmunologische Bestimmung des Testosterongehalts im Fruchtwasser männlicher und weiblicher Feten. Endokrinologie 61 (1973) 317-320
118. DREHER, E.: Fruchtwasseruntersuchungen am Ende der Schwangerschaft. Gynäkologe 6 (1973) 201-205
119. DUDENHAUSEN, J. W.: Persönl. Mitteil. (1982)
120. DUDENHAUSEN, J. W. (Hrsg.): Praxis der Perinatalmedizin. Thieme, Stuttgart, New York (Im Druck)
121. DUDENHAUSEN, J. W., G. KYNAST, A.-M. LANGE-LINDBERG, E. SALING: Influence of long-term beta-mimetic therapy on the lecithin content of amniotic fluid. Gynecol. obstet. Invest. 9 (1978) 205-209
122. DUDENHAUSEN, J. W., E. SALING: Risikoschwangerschaft und Risikogeburt. Mat. Med. Nordm. 22 (1970) 313-331
123. DUDENHAUSEN, J. W., E. SALING: Der diagnostische Wert von wehenbezogenen Herzfrequenzmustern bei Feten mit amioskopisch grünem Fruchtwasser. In: DUDENHAUSEN, J. W., E. SALING (Hrsg.): Perinatale Medizin. Bd. IV, S. 66-68. Thieme, Stuttgart 1973

124. DULANEY, J. T., A. MILUNSKY, J. B. SIDBURY, N. HOBOLTH, H. W. MOSER: Diagnosis of lipogranulomatosis (Farber disease) by use of cultured fibroblasts. *J. Pediat.* 89 (1976) 670-674
125. DUNN, P. M.: Congenital postural deformities. *Brit. med. Bull.* 32 (1976) 71-76
126. DUPONT, B., S. E. OBERFIELD, E. M. SMITHWICK, T. D. LEE, L. S. LEVINE: Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase-deficiency). *Lancet* II (1977) 1309-1312
127. DURAND, P., R. GATTI, C. BORRONE, G. COSTANTINO, S. CAVALIERI, M. FILOCAMO, G. ROMEO: Detection of carriers and prenatal diagnosis for fucosidosis in Calabria. *Hum. Genet.* 51 (1979) 195-201
128. DYSON, D., M. BLAKE, G. CASSADY: Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio in complicated pregnancies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 122 (1975) 772-781
129. EDGELL, C. J., H. N. KIRKMAN, E. CLEMONS, P. D. BUCKANAN, C. H. MILLER: Prenatal diagnosis by linkage: haemophilia A and polymorphic G6PD. *Amer. J. hum. Genet.* 30 (1978) 80-84
130. ELLIOTT, P. M., W. H. W. INMAN: Volume of liquor amnii in normal and abnormal pregnancy. *Lancet* II (1961) 835-840
131. ENGLISH, C., L. POLLER, R. W. BURSLEM: A study of the procoagulant properties of amniotic fluid and their correlation with the lecithin/sphingomyelin ratio. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 88 (1981) 133-137
132. EPSTEIN, C. J., R. O. BRADY, E. L. SCHNEIDER, R. M. BRADLEY, D. SHAPIRO: In utero diagnosis of Niemann-Pick disease. *Amer. J. hum. Genet.* 23 (1971) 533-535
133. ERICKSON, J. D., T. BJERKEDAL: Down syndrome associated with father's age in Norway. *J. med. Genet.* 18 (1981) 22-28
134. FAIRWEATHER, D. V. I., T. K. A. B. ESKES: Amniotic fluid. Research and clinical application. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1973 (343 S.)
135. FARRELL, P. M., R. E. WOOD: Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: analysis of national mortality statistics. *Pediatrics* 58 (1976) 167-176
136. FELLMER, F.: Die Bedeutung der Amnioskopie für die Terminüberschreitung. *Med. Diss.*, Berlin 1972

137. FELLNER, U.: Amnioskopischer Fruchtwasserbefund und perinataler Zustand des Kindes. Med. Diss., Berlin 1974
138. FENSOM, A. H., P. F. BENSON, S. BLUNT: Prenatal diagnosis of galactosaemia. Brit. med. J. 4 (1974) 386-387
139. FENTON, A. N., C. M. STEER: Fetal distress. Amer. J. Obstet. Gynec. 83 (1962) 354-362
140. FERGUSON-SMITH, M. A.: Prospective data on risk of Down-syndrome in relation to maternal age. Lancet II (1976) 252
141. FERGUSON-SMITH, M. A.: Maternal age and Down-syndrome (letter). Lancet II (1978) 213
142. FERGUSON-SMITH, M. A.: Group report: Maternal age specific incidence of chromosome aberrations at amniocentesis. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI, E. SCHWINGER (Eds.): Prenatal diagnosis. P. 1-14. Enke, Stuttgart 1979
143. FIGURA, K. VON, J. J. VAN DE KAMP, M. F. NIERMEIJER: Prenatal diagnosis of Morquio's disease type A (N-acetylgalactosamine 6-sulphatase deficiency). Prenatal Diagnosis 2 (1982) 67-69
144. FISCHER, K., A. POSCHMANN, H. SCHULTZE-MOSGAU: Erfahrungen bei 150 pränatalen Bluttransfusionen. In: SALING, E., J. W. DUDENHAUSEN (Hrsgg.): Perinatale Medizin. Bd. III, S. 86-95. Thieme, Stuttgart 1972
145. FLEISCHER, L. D., R. C. LONGKI, H. H. TALLAN, N. G. BERATIS, K. HIRSCHHORN, G. E. GAULL: Homocystinuria: investigations of cystathionine synthesis in cultured fetal cells. J. Pediat. 85 (1974) 677-680
146. FRANKHAUSER, B., E. HOCHULI: Azidosegefährdung des Kindes bei pathologischem Amnioskopiebefund. Zbl. Gynäk. 91 (1969) 515-522
147. FRASER, I. D., G. H. TOVEY: Estimation of antibody protein in amniotic fluid to predict severity in rhesus haemolytic disease. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 79 (1972) 981-984
148. FRASIER, S. D., I. H. THORNEYCROFT, B. A. WEISS, R. HORTON: Elevated amniotic fluid concentration of 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia. J. Pediat. 86 (1975) 310-312
149. FRATANTONI, J. C., E. F. NEUFELD, B. W. UHLENDORF, C. B. JACOBSON: Intrauterine diagnosis of the Hurler and Hunter syndromes. New Engl. J. Med. 280 (1969) 686-688

150. FRIEDMAN, J. M.: Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet. and Gynec.* 57 (1981) 745-749
151. FRIEDRICH, E., M. HABEDANK, G. COOREMAN, A. ETZRODT: Diagnostik der fötalen Schilddrüsenfunktion durch Amniozentese. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 185 (1981) 96-99
152. FRIEDRICH, W., H. KÖRNER: Radioimmunologische Testosteronbestimmung und Darstellung der Y-bodies - ausreichend sichere Methoden der pränatalen Geschlechtsdiagnostik. *Zbl. Gynäk.* 104 (1982) 71-74
153. FRIMPTER, G. W., A. J. GREENBERG, M. HILGARTNER, F. FUCHS: Cystathionuria: management. *Amer. J. Dis. Child.* 113 (1967) 115-118
154. FUCHS, F., P. RIIS: Antenatal sex determination. *Nature* 177 (1956) 330
- 154a. FUHRMANN, W., H. WEITZEL: Früherkennung und Prävention von Anenzephalie und Myelomeningozelen. Erprobung einer Vorsorgeuntersuchung. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, Bereich Projektträgerschaften, München 1984
155. FUJIKURA, T., B. KLIONSKY: The significance of meconium staining. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121 (1975) 45-50
156. GADD, R. L.: The volume of the liquor amnii in normal and abnormal pregnancies. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 73 (1966) 11-22
157. GALJAARD, H.: European experience with prenatal diagnosis of congenital disease: a survey of 6121 cases. *Cytogenet. Cell Genet.* 16 (1976) 453-467
158. GALJAARD, H.: Pränatale Diagnose genetisch bedingter Stoffwechselerkrankungen. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI (Hrsg.): Pränatale Diagnostik. S. 50-81. Enke, Stuttgart 1978
159. GALJAARD, H.: Group report: Prenatal diagnosis of genetic metabolic diseases in Western Europe. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI, E. SCHWINGER (Eds.): Prenatal diagnosis. P. 73-84. Enke, Stuttgart 1979
160. GALJAARD, H.: Genetic metabolic diseases. Early diagnosis and prenatal analysis. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford 1980 (870 S.)
161. GALJAARD, H., M. MEKES, J. E. DE JOSSELIN DE JONG, M. F. NIERMEIJER: A method for rapid prenatal diagnosis of glycogenosis II (Pompe's disease). *Clin. chim. Acta* 49 (1973) 361-375
162. GALJAARD, H., M. F. NIERMEIJER, N. HAHNEMAN, J. MOHR, S. A. SØRENSEN: An example of rapid prenatal diagnosis of Fabry's disease using microtechniques. *Clin. Genet.* 5 (1974) 368-377

163. GARITE, T. J., R. K. FREEMAN, E. M. LINZEY, P. BRALY:  
The use of amniocentesis in patients with premature  
rupture of membranes. *Obstet. and Gynec.* 54 (1979)  
226-230
164. GEHLER, J., M. CANTZ, M. STOECKENIUS, J. SPRANGER: Pre-  
natal diagnosis of mucopolidosis II (I-cell disease).  
*Europ. J. Pediat.* 122 (1976) 201-206
165. GIGON, U., H. MOSER, P. AUFDERMAUER: Zwillingsschwanger-  
schaft mit operativer Entfernung eines Feten mit Mo-  
saik 46,XX/45,XO und Geburt eines gesunden Kindes  
46,XY am Geburtstermin. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 185  
(1981) 365-366
166. GILES, H. R., C. D. LOX, M. W. HEINE, C. D. CHRISTIAN:  
Intrauterine fetal sex determination by radioimmuno-  
assay of amniotic fluid testosterone. *Gynec. Invest.*  
5 (1974) 317-323
167. GITLIN, D., M. BOESMAN: Serum  $\alpha$ -fetoprotein, albumin,  
and  $\gamma$ G-globulin in the human conceptus. *J. clin.*  
*Invest.* 45 (1966) 1826-1838
168. GITLIN, D., M. BOESMAN: Sites of serum  $\alpha$ -fetoprotein  
synthesis in the human and in the rat. *J. clin.*  
*Invest.* 46 (1967) 1010-1016
169. GITLIN, D., A. PERRICELLI: Synthesis of serum albumin,  
prealbumin,  $\alpha$ -fetoprotein,  $\alpha_1$ -antitrypsin and trans-  
ferrin by the human yolk sac. *Nature* 228 (1970) 995-  
997
170. GITLIN, D., A. PERRICELLI, G. M. GITLIN: Synthesis of  
 $\alpha$ -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointesti-  
nal tract of the human conceptus. *Cancer Res.* 32  
(1972) 979-982
171. GLASER, J. H., W. S. SLY:  $\beta$ -glucuronidase deficiency  
mucopolysaccharidosis: methods for enzymatic diagno-  
sis. *J. Lab. clin. Med.* 82 (1973) 969-977
172. GLUCK, L., M. V. KULOVICH: Lecithin/sphingomyelin ratios  
in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy.  
*Amer. J. Obstet. Gynec.* 115 (1973) 539-546
173. GLUCK, L., M. V. KULOVICH, R. C. BORER, P. H. BRENNER,  
G. G. ANDERSON, W. N. SPELLACY: Diagnosis of the  
respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Amer.*  
*J. Obstet. Gynec.* 109 (1971) 440-445
174. GLUCK, L., M. V. KULOVICH, R. C. BORER, W. N. KEIDEL:  
The interpretation and significance of the lecithin/  
sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Amer. J.*  
*Obstet. Gynec.* 120 (1974) 142-155

175. GOESCHEN, K., J. W. DUDENHAUSEN, G. KYNAST, E. SALING:  
Spektralphotometrische Analyse des Fruchtwassers; eine einfache Methode zur Bestimmung der fetalen Lungenreife? Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 813-817
176. GOESCHEN, K., J. W. DUDENHAUSEN, G. KYNAST, E. SALING:  
Lecithin content of amniotic fluid in twin pregnancies with and without long-term tocolytic therapy. Gynecol. obstet. Invest. 11 (1980) 301-303
177. GOLBUS, M. S., W. D. LOUGHMAN, C. J. EPSTEIN, G. HALBASCH, J. D. STEPHENS, B. D. HALL: Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. New Engl. J. Med. 300 (1979) 157-163
178. GOLD, V.: Zur Diagnose des Blasensprunges. Zbl. Gynäk. 51 (1927) 1491-1493
179. GOLDE, S. H., G. H. MOSLEY: A blind comparison of the lung phospholipid profile, fluorescence microviscosimetry and the lecithin/sphingomyelin ratio. Amer. J. Obstet. Gynec. 136 (1980) 222-227
180. GOLDE, S. H., J. F. VOGT, S. G. GABBE, L. A. CABAL: Evaluation of the FELMA viscosimeter in predicting fetal lung maturity. Obstet. and Gynec. 54 (1979) 639-642
181. GOLDFINE, C., J. E. HADDOW, G. A. HUDSON, W. A. MILLER: Densitometry as an aid in amniotic fluid gel acetylcholinesterase analysis. Amer. J. Obstet. Gynec. 145 (1983) 317-318
182. GOLDFINE, S.: The detection of ruptured membranes by vaginal smear. Amer. J. Obstet. Gynec. 70 (1955) 109-113
183. GOLDKRAND, J. W., A. VARKI, J. F. McCLURG: Surface tension of amniotic fluid lipid extracts: prediction of pulmonary maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 128 (1977) 591-598
184. GOLDSTEIN, A. I., S. M. STILLS: Midtrimester amniocentesis in twin pregnancies. Obstet. and Gynec. 62 (1983) 659-661
185. GOLDSTEIN, A. S., K. FUKUNAGA, N. MALACHOWSKI, J. D. JOHNSON: A comparison of the lecithin/sphingomyelin ratio and shake test for estimating fetal maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 118 (1974) 1132-1135
186. GOLDSTEIN, A. S., H. H. MANGURTEN, J. V. LIBRETTI, A. M. BERMAN: Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid obtained vaginally. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 232-233

187. GOMPERTS, D., P. A. GOODEY, H. THOM, G. RUSSELL, M. W. MacLEAN, M. E. FERGUSON-SMITH, M. A. FERGUSON-SMITH: Antenatal diagnosis of propionacidaemia. *Lancet* I (1973) 1009-1010
188. GONEN, R., J. TAL, M. OETTINGER, I. SAMBERG, M. SHARF, H. YECHIELI, J. BOXER: Assessment of fetal lung maturity by a microviscosimeter. *Obstet. and Gynec.* 51 (1978) 422-425
189. GOODLIN, R. C., J. C. ANDERSON, T. F. GALLAGHER: Relationship between amniotic fluid volume and maternal plasma volume expansion. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 146 (1983) 505-511 (Discuss. incl.)
190. GOODLIN, R. C., W. H. CLEWELL: Sudden fetal death following diagnostic amniocentesis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 118 (1974) 285-288
191. GOODMAN, S. I., J. W. MACE, B. TURNER, W. J. GARRET: Antenatal diagnosis of argininosuccinic aciduria. *Clin. Genet.* 4 (1973) 236-240
192. GORODESKI, I. G., L. HAIMOVITZ, C. M. BAHARI: Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes. *J. Perinat. Med.* 10 (1982) 286-292
193. GOSDEN, C. M., D. J. H. BROCK: Morphology of rapidly adhering amniotic-fluid cells as an aid to the diagnosis of neural tube defects. *Lancet* I (1977) 919-922
194. GRAEFF, H., H. G. BACH: Der Geburtsschock. In: SCHWALM, H., G. DÖDERLEIN, K.-H. WULF (Hrsgg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Bd. IV, S. 75-120. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1965
195. GRAEFF, H., K. HOLZMANN, J. M. GOKEL, R. VON HUGO, R. HAFTER: Pathomechanismen und Klinik der Fruchtwasserembolie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 38 (1978) 887-894
196. GROSS, T. L., R. J. SOKOL, M. V. WILSON, P. M. KUHNERT, V. HIRSCH: Amniotic fluid phosphatidylglycerol: A potentially useful predictor of intrauterine growth retardation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 140 (1981) 277-281
197. GRUBER, W., A. EULLER, E. GOSS: Sampling of amniotic fluid for L/S ratio determination after rupture of membranes. *Europ. J. Obstet. Gynec.* 10 (1980) 289-295
198. GUIDOTTI, R. J., D. A. GRIMES, W. CATES: Fatal amniotic fluid embolism during legally induced abortion, United States, 1972 to 1978. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 141 (1981) 257-261

199. HAFTER, R., T. SCHNEEBAUER, K. TAFEL, H. GRAEFF: Bestimmung von löslichen Fibrinmonomerkomplexen zur Erfassung der Hyperkoagulabilität im der Schwangerschaft und unter der Geburt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 35 (1975) 518-525
200. HALL, P. W., J. F. ROUX: Amniotic fluid beta-2 microglobulin concentration - an index of gestational age. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 120 (1974) 56-59
201. HALLEY, D., M. J. HEUKELS-DULLY: Rapid prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome. *J. med. Genet.* 14 (1977) 100-102
202. HALLEY, D. J. J., W. KEIJZER, N. G. J. JASPERS, M. F. NIERMEIJER, W. J. KLEIJER, J. BOUÉ, A. BOUÉ, D. BOOTSMA: Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum (group C) using assays of unscheduled DNA synthesis and postreplication repair. *Clin. Genet.* 16 (1979) 137-146
203. HALLMAN, M., B. H. FELDMAN, E. KIRKPATRICK, L. GLUCK: Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn. Study of minor surfactant phospholipids in newborns. *Pediatr. Res.* 11 (1977) 714-720
204. HALLMAN, M., L. GLUCK: Development of the fetal lung. *J. Perinat. Med.* 5 (1977) 3-31
205. HALLMAN, M., M. KULOVICH, E. KIRKPATRICK, R. G. SUGARMAN, L. GLUCK: Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125 (1976) 613-617
206. HALLMAN, M., K. TERAMO: Amniotic fluid phospholipid profile as a predictor of fetal maturity in diabetic pregnancies. *Obstet. and Gynec.* 54 (1979) 703-707
207. HALLMAN, M., K. TERAMO: Measurement of the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: An accurate method for the assessment of fetal lung maturity. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 88 (1981) 806-813
208. HAMERTON, J. L., S. M. BRIGGS, F. GIANNELLI, C. O. CARTER: Chromosome studies in detection of parents with high risk of second child with Down's syndrome. *Lancet* II (1961) 788-791
209. HARPER, P. S., K. M. LAURENCE, A. PARKES, F. S. WUSTEMAN, H. KRESSE, K. VON FIGURA, M. A. FERGUSON-SMITH, D. M. DUNCAN, R. W. LOGAN, F. HALL, P. WHITEMAN: Sanfilippo A disease in the fetus. *J. med. Genet.* 11 (1974) 123-132

210. HARVEY, D., C. E. PARKINSON, S. CAMPBELL: Risk of respiratory-distress syndrome. *Lancet* I (1975) 42
211. HARZER, K.: Prenatal diagnosis of globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). Third documented case. *Hum. Genet.* 35 (1977) 193-196
212. HASTWELL, G. B.: Amniotic fluid: visual assessment of fetal maturity. *Lancet* I (1975) 349
213. HASTWELL, G. B.: Accelerated clotting time: an amniotic fluid thromboplastic activity index of fetal maturity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 131 (1978) 650-654
214. HENKEL, M.: Akutes Hydramnion, Leberkompression, enges Becken. Punktion des Hydramnion. *Zbl. Gynäk.* 43 (1919) 841-846
215. HENNEMANN, C. E., G. V. ANDERSON, A. TEJAVEJ, H. A. GROSS, M. L. HEIMAN: Fetal maturation and amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 108 (1970) 302-307
216. HERZOG, W.-D.: Bedeutung der Aufnahmeamnioskopie für die Hypoxiediagnostik während der Geburt. *Med. Diss.*, Berlin 1976
217. HEYES, H., W. LEUCHT, K. MUSCH: Die Bedeutung der prokoagulatorischen Aktivität des Fruchtwassers für die fetale Lungenreifebestimmung. In: DEUTSCH, E., K. LECHNER (Hrsgg.): Fibrinolyse, Thrombose, Hämostase. S. 399-402. Schattauer, Stuttgart 1980
218. HICKL, E.-J.: Die Überwachung der Risikoschwangerschaft (Übersicht). *Gynäkologe* 7 (1974) 2-3
219. HINSELMANN, M.: Die pränatale Diagnostik kindlicher Mißbildungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte. *Gynäkologe* 6 (1973) 189-194
220. HILL, L. M., R. ELLEFSON: Variable interference of meconium in the determination of phosphatidylglycerol. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 147 (1983) 339-340
221. HIRSCHHORN, R., N. BERATIS, F. S. ROSEN, R. PARKMAN, R. STERN, S. POLMAR: Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. *Lancet* I (1975) 73-75
222. HOFFBAUER, H.: Über die Bedeutung von Fruchtwasseruntersuchungen für die Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum. *Zbl. Gynäk.* 78 (1956) 1840
223. HOFFBAUER, H.: Der Übertritt von mütterlichen Rhesus-Antikörpern in das Fruchtwasser und seine klinische Bedeutung. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 166 (1967) 290-301

224. HOFMANN, D., H. MAST, H.-J. HOLLÄNDER: Die Bedeutung der Plazentalokalisation mittels Ultraschall für die Amniozentese. Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967) 1199-1209
225. HOHLBEIN, R., U. HEIDINGSFELDER: Die Diagnose des Blasen-sprunges durch den Kristalltest. Zbl. Gynäk. 82 (1960) 352-357
226. HOPMAN, B. C.: A method for the detection of ruptured membranes through examination of vaginal cytology. Amer. J. Obstet. Gynec. 63 (1952) 1342-1345
227. HORKÝ, Z., K. AMON: Rundzelluläre Infiltrationen der Eihäute nach Amnioskopie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967) 1065-1074
228. HORN, N.: Copper incorporation studies on cultured cells for prenatal diagnosis of Menkes' disease. Lancet I (1976) 1156-1158
229. HSU, L. Y. F., K. HIRSCHHORN: Prenatal diagnosis of genetic disease. Life Sciences 14 (1974) 2311-2336
230. HUANG, N. H., N. F. BESCH, P. K. BESCH, C. M. HINKLEY: A modified Gluck method for the lecithin/sphingomyelin ratio with increased specificity and validity. Clin. Chem. 27 (1981) 1774-1776
231. HUBER, J. C., H. SALZER, E. REINOLD: Der Einfluß von  $\beta$ -Mimetika auf die fetale Lungenreifung. Z. Geburtsh. u. Perinat. 185 (1981) 223-226
232. HUDSON, E. A., J. GAUNTLETT: Amniotic fluid cells and the lecithin/sphingomyelin ratio. Obstet. and Gynec. 49 (1977) 280-286
233. HUG, G., W. K. SCHUBERT, S. SOUKUP: Prenatal diagnosis of type-II glycogenosis. Lancet I (1970) 1002
234. HUGHES, D. T., E. RINK, S. GRIFFITHS, D. B. PAINTIN: Fetal karyotype from amniotic cells without culturing. Lancet II (1971) 1319
235. HUISJES, H. J.: Cytologic features of liquor amnii. Acta cytol. 12 (1968) 42-45
236. HUISJES, H. J., J. H. ARENDZEN: Estimation of fetal maturity by cytologic evaluation of liquor amnii. Obstet. and Gynec. 35 (1970) 725-729
237. HULLIN, D. A., G. H. ELDER, K. M. LAURENCE, A. ROBERTS, R. G. NEWCOMBE: Amniotic fluid cholinesterase measurement as a rapid method for the exclusion of fetal neural-tube defects. Lancet II (1981) 325-327

238. HUNTINGFORD, P. J., L. P. BRUNELLO, M. DUNSTAN, P. GILLIBRAND, H. J. PENDLETON, R. ROBINSON, A. P. WARD: The technique and significance of amnioscopy. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 75 (1968) 610-615
239. HUTCHINSON, D. L., M. J. GRAY, A. A. PLENTL, H. ALVAREZ, R. CALDEYRO-BARCIA, B. KAPLAN, J. LIND: The role of the fetus in the water exchange of the amniotic fluid of normal and hydramniotic patients. *J. clin. Invest.* 38 (1959) 971-980
240. IMHOLZ, G.: Erste Erfahrungen mit der Amnioskopie. *Gynaecologia (Basel)* 160 (1965) 190-194
241. INFANGER, E., H. HENNER, A. EHRSAM, O. SONNABEND, U. HALLER: Zusammenhang zwischen der Fruchtwasserlaktatkonzentration und dem fetalen Zustand bei Patientinnen mit EPH-Gestose. In: SCHMIDT, E., J. W. DUDENHAUSEN, E. SALING: *Perinatale Medizin*. Bd. VIII, S. 263-264. Thieme, Stuttgart, New York 1981
242. ISHERWOOD, D. M., J. A. McMURRAY, C. CAMPBELL, D. M. JENKINS: Prediction of fetal pulmonary maturity from amniotic fluid obtained from the vagina after premature rupture of the membranes. *Acta obstet. gynec. scand.* 60 (1981) 83-85
243. JACKSON, R. W., G. D. ANDERSON, B. HELD: Amniotic fluid phospholipids and fetal lung maturity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121 (1975) 1095-1099
244. JACOBSON, C. B., R. H. BARTER: Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99 (1967) 796-805
245. JANTZEN, K.: Physiologie und Pathologie des Fruchtwassers. Entstehung und Resorption. *Gyn. Rdsch.* 5 (1968) 81-96
246. JEFFCOATE, T. N. A., J. R. H. FLIEGNER, S. H. RUSSELL, J. C. DAVIS, A. P. WADE: Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* II (1965) 553-555
247. JONASSON, L.-E., P.-E. EVRIN, L. WIBELL: Content of  $\beta_2$ -microglobulin and albumin in human amniotic fluid. *Acta obstet. gynec. scand.* 53 (1974) 49-58
248. JONATHA, W.: Amniozentese in der Frühschwangerschaft unter Sichtkontrolle mit Ultraschall. *Electromedica* 3 (1974) 94-96
249. JØRGENSEN, J., H. REBBE: Prognostic value of quantitative determination of rhesus antibody (anti-D) in maternal serum and amniotic fluid. *Acta obstet. gynec. scand.* 50 (1971) 73-77

250. JUDD, H. L., J. D. ROBINSON, P. E. YOUNG, O. W. JONES:  
Amniotic fluid testosterone levels in midpregnancy.  
Obstet. and Gynec. 48 (1976) 690-692
251. JUSTICE, P., C. RYAN, D. Y. Y. HSIA, E. KRMPOTIK: Amylo-  
1,6-glucosidase in human fibroblasts: studies in  
type III glycogen storage disease. Biochem biophys.  
Res. Commun. 39 (1970) 301-306
252. KIMBALL, M. E., A. MILUNSKY, E. ALPERT: Prenatal diagno-  
sis of neural tube defects. Obstet. and Gynec. 49  
(1977) 532-536
253. KING, R. J., J. A. CLEMENTS: Surface active materials  
from dog lung. II. Composition and physiological cor-  
relations. Amer. J. Physiol. 223 (1972) 715-726
254. KITSCHKE, H.-J., M. CARSTENSEN, C. SPROTTE, K. FISCHER,  
A. POSCHMANN: Rh-Erythroblastose - aktueller Stand in  
der BRD und pränatale Diagnostik. Arch. Gynec. 232  
(1981) 490-492
255. KITTRICH, M.: Zytodiagnostik des Fruchtwasserabflusses  
mit Hilfe von Nilblau. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23  
(1963) 156-163
256. KJESSLER, B., G. HULTQUIST, S. G. O. JOHANSSON, M. S.  
SHERMAN, K. H. GUSTAVSON: Antenatal diagnosis of con-  
genital nephrosis of the finnish type. Acta obstet.  
gynec. scand., Suppl. 69 (1977) 59-77
257. KJESSLER, B., S. G. O. JOHANSSON, M. SHERMAN, K. H.  
GUSTAVSON, G. HULTQUIST: Alpha-fetoprotein in ante-  
natal diagnosis of congenital nephrosis. Lancet I  
(1975) 432-433
258. KJESSLER, B., S. G. O. JOHANSSON, M. SHERMAN, K. H.  
GUSTAVSON, G. HULTQUIST: Antenatal diagnosis of con-  
genital nephrosis. Lancet II (1975) 553
259. KLEIHAUER, E., H. BRAUN, K. BETKE: Demonstration von fe-  
talem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutaus-  
strichs. Klin. Wschr. 35 (1957) 637-638
260. KLEIJER, W. J.: Persönl. Mitteil. (1982)
261. KLEIJER, W. J., H. W. A. DE BRUIJN, N. J. LESCHOT: Amni-  
otic fluid alpha-fetoprotein and the prenatal diagno-  
sis of neural tube defects: a collaborative study of  
2180 pregnancies in the Netherlands. Brit. J. Obstet.  
Gynaec. 85 (1978) 512-517
262. KLEIJER, W. J., G. M. HENSING-WOLFFERS, E. J. THOMPSON,  
M. F. NIERMEIJER: The Hurler syndrome: detection of  
patients and heterozygotes using a microassay for  $\alpha$ -  
L-iduronidase in fibroblasts. Clin. chim. Acta 116  
(1981) 47-54

263. KLEIJER, W. J., P. D. MOOY, I. LIBAERS, J. J. P. VAN DE KAMP, M. F. NIERMEIJER: Prenatal monitoring for the Hunter syndrome: the heterozygous female fetus. *Clin. Genet.* 15 (1979) 113-117
264. KLEIJER, W. J., E. S. SACHS, M. F. NIERMEIJER: Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases. *Histochem. J.* 7 (1975) 496-498
265. KLEIJER, W. J., C. M. WOLFERS, A. HOGEVEEN, M. F. NIERMEIJER: Prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. *Lancet* II (1976) 50
266. KLEIN, A. H., S. MELTZER, F. M. KENNY: Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J. Pediat.* 81 (1972) 912-915
267. KNAPP, L.: Geschichtliche Bemerkungen über Bedeutung und Aetiologie des vorzeitigen Abganges von Meconium. *Arch. Gynäk.* 54 (1897) 570-582
268. KNIPPEL, E., K. H. STARK, H. W. MEYER, U. THOMANECK, W. SCHÜTT, H. KYANK: Fetal pulmonary maturity as determined by particle electrophoresis. *J. Perinat. Med.* 11 (1983) 149-153
269. KNÖRR-GÄRTNER, H., J. HÄRLE: A modified method of culturing human amniotic fluid cells for prenatal diagnosis of genetic disorders. *Humangenetik* 14 (1972) 333-334
270. KÖLLER, M.: Fruchtwasseruntersuchungen am Ende der Schwangerschaft. 1. Die Bedeutung der cytologischen Fruchtwasseranalyse bei der Bestimmung des fetalen Reifegrades. *Gynäkologe* 6 (1973) 195-200
271. KOPECKY, P., P. MARKUS, K. PLESSMANN: Proteinuntersuchungen im Fruchtwasser bei der Rh-Inkompatibilität (Gesamteiweißkonzentrationen und Elektrophorese). *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 176 (1972) 28-36
272. KOTAS, R. V., R. D. HARLOW: Fatty acid composition of total and cold acetone insoluble lecithin. *Pediat. Res.* 9 (1975) 398
273. KUBLI, F.: Indikation, Technik und klinische Interpretation der abdominalen Amnionpunktion. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 22 (1962) 134-143
274. KUBLI, F.: The optical evaluation of amniotic fluid. In: HUNTINGFORD, P. J., K. A. HÜTER, E. SALING (Eds.): *Perinatal Medicine. Vol. I, P. 4-11.* Thieme, Stuttgart 1969 and Academic Press, New York, London 1969
275. KUBLI, F.: Transabdominale Amniozentese in der Spätschwangerschaft. *Arch. Gynäk.* 224 (1977) 170-178
276. KUBLI, F., U. LORENZ, H. RÜTTGERS: Fruchtwasseruntersuchungen zur intrauterinen Reifegradbestimmung. *Gynäk. Rdsch.* 14, Suppl. 1 (1974) 10-20

277. KUDOH, T., K. KIKUCHI, F. NAKAMURA, S. YOKOYAMA, K. KARUBE, S. TSUGAWA, R. MINAMI, T. NAKAO: Prenatal diagnosis of Gm<sub>1</sub>-gangliosidosis: Biochemical manifestations in fetal tissues. *Hum. Genet.* 44 (1978) 287-293
278. KULOVICH, M. V., L. GLUCK: The lung profile. II. Complicated pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135 (1979) 64-70
279. KULOVICH, M. V., M. B. HALLMAN, L. GLUCK: The lung profile. I. Normal pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135 (1979) 57-63
280. KUMMER, W., M. BAUMGÄRTNER: Risikogeburt und Amnioskopie (unsere Erfahrungen mit der Amnioskopie). *Zbl. Gynäk.* 88 (1966) 1089-1095
281. KYNAST, G., T. HEINZE, E. SALING: A new test-combination for the enzymatic determination of fetal lung maturity. *J. Perinat. Med.* 9 (1981) 101-104
282. KYNAST, G., E. Z. SALING: Rapid specific determination of amniotic fluid lecithins as a test of fetal lung maturity. *J. Perinat. Med.* 1 (1973) 213-218
283. LAU, H. L., S. E. LINKINS: Alpha-fetoprotein. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 124 (1976) 533-554
- 283a. LAURENCE, K. M.: Antenatal diagnosis in high-risk pregnancies and pregnancy screening for central nervous system malformation. In: WEITZEL, H. K., J. SCHNEIDER (Eds.): *AFP in clinical medicine*. P. 20-29. Thieme, Stuttgart, New York 1979
284. LAWTON, K.: Amniotic fluid acetylcholinesterase in amniotic fluid to test for neural tube defects. *Lancet* I (1981) 503
285. LÁZLO, J., M. GÁAL, P. BÓSZÉ: Geschlechtsbestimmung des intrauterinen Fetus durch den Nachweis des fluoreszierenden Y-Körperchens in den Amnionzellen. *Zbl. Gynäk.* 94 (1972) 1534-1538
286. LEMPERT, J., E. MÜLLER-TYL, H. BENZER, M. BAUM, U. KRAUS: Nachweis von oberflächenaktiven Substanzen der fetalen Lunge im Fruchtwasser während des Schwangerschaftsverlaufes. *Wien. klin. Wschr.* 85 (1973) 678-681
287. LEUCHT, W. J., H. HEYES, K. MUSCH: Procoagulant activity in amniotic fluid and fetal lung maturity. In: SANDLER, M. (Ed.): *Amniotic fluid and its clinical significance*. P. 253-259. Dekker, New York, Basel 1981
288. LIEBAERS, I., P. DINATALE, E. F. NEUFELD: Iduronidate sulfatase in amniotic fluid: An aid in the prenatal diagnosis of the Hunter syndrome. *J. Pediat.* 90 (1977) 423-425

289. LIEDTKE, M.-P., G. WIDMAIER: Stellung der Kreatinin-Bestimmung im Fruchtwasser in der geburtshilflichen Diagnostik. Zbl. Gynäk. 96 (1974) 633-636
290. LIGGINS, G. C., R. N. HOWIE: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 50 (1972) 515-525
291. LIGHTNER, E. S., D. A. FISMER, H. GILES, J. WOOLFENDEN: Intra-amniotic injection of thyroxine (T4) to a human fetus. Evidence for conversion of T4 to reverse T3. Amer. J. Obstet. Gynec. 127 (1977) 487-490
292. LILEY, A. W.: Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961) 1359-1370
293. LILEY, A. W.: Errors in the assessment of hemolytic disease. Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963) 485-494
294. LIN, C.-C., P. RIVER, A. H. MOAWAD, R. I. LOWENSOHN, P. M. BLIX, M. ABRAHAM, A. H. RUBENSTEIN: Prenatal assessment of fetal outcome by amniotic fluid C-peptide levels in pregnant diabetic women. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 671-676
295. LIND, T., W. Z. BILLEWICZ, G. A. CHEYNE: Composition of amniotic fluid and maternal blood through pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78 (1971) 505-512
296. LIND, T., A. KENDALL, F. E. HYTTEN: The role of the fetus in the formation of amniotic fluid. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 79 (1972) 289-298
297. LINDBACK, T., T. FRANTZ, J. SKJAERAASEN, S. GRAVEN: Phospholipids in amniotic fluid. I. Relationship of phospholipid concentrations to gestation, maternal disease and fetal outcome. Acta obstet. gynec. scand. 53 (1974) 219-226
298. LINDINGER, A., W. HUHN: Hypothyreote konnatale Struma nach Amniofetographie. Z. Geburtsh. u. Perinat. 183 (1979) 461-464
299. LINK, M., P. QUENT: Freies Fett im Fruchtwasser als Kriterium für die kindliche Reife. Zbl. Gynäk. 103 (1981) 198-203
300. LØFSTRAND, T., G. FEX, N.-G. HOLMBERG: Phospholipids and creatinine in amniotic fluid in relation to gestational age. II. Complicated pregnancy. Acta obstet. gynec. scand. 55 (1976) 145-150
301. LÓPEZ DE LA OSA GONZALEZ, E., A. NOVO DOMINGUEZ, C. CHINCHILLA CALVO, J. MONTALVO MONTES: Gestational meconium: a sign of poor neonatal prognosis. Z. Geburtsh. u. Perinat. 181 (1977) 281-287

302. LORENZ, U.: Antepartale Lungenreifebestimmung durch Fruchtwasseranalyse. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1982 (84 S.)
303. LORENZ, U.: Die intrauterine Mangelentwicklung des Feten. Methoden zur Diagnose der fetalen Gefährdung: Lungenreife bei Wachstumsretardierung. Arch. Gynec. 235 (1983) 549-555
304. LOWDEN, J. A., E. CUTZ, P. E. CONEN, N. RUDD, T. A. DORAN: Prenatal diagnosis of Gm<sub>1</sub>-gangliosidosis. New Engl. J. Med. 288 (1973) 225-228
305. LOWENSOHN, R. I., S. G. GABBE: The value of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetes: a critical review. Amer. J. Obstet. Gynec. 134 (1979) 702-704
306. MAAS, D. H. A., J. SCHNEIDER: Rhesus-Erythroblastose und Anti-D-Prophylaxe. In: KÄSER, D., V. FRIEDBERG, K. G. OBER, K. THOMSEN, J. ZANDER (Hrsgg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl., Bd. II/1, S. 1.80-1.101. Thieme, Stuttgart, New York 1981
307. MACAFFEE, C. H. G., G. BANCROFT-LIVINGSTON: Studies in prolonged pregnancy. Part IV - clinical assessment. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 65 (1958) 7-15
308. MACKENNA, J., C. A. HODSON, R. G. BRAME: Clinical utility of fetal lung maturity profile. Obstet. and Gynec. 57 (1981) 493-495
309. MANDELBAUM, B., T. N. EVANS: Life in the amniotic fluid. Amer. J. Obstet. Gynec. 104 (1969) 365-377
310. MANNING, F. A., L. M. HILL, L. D. PLATT: Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: Antepartum detection of intrauterine growth retardation. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 254-258
311. MARSAC, C., C. AUGEREAU, J. BOUÉ, M. VIDAILHET: Antenatal diagnosis of pyruvate-carboxylase deficiency. Lancet I (1981) 675
312. MARTIUS, G.: Geburtshilfe in Stichworten. De Gruyter, Berlin, New York 1972 (s. S. 284)
313. MARTIUS, G., E. J. HICKL: Die azidotische Gefährdung des Kindes im Verlauf der Geburt (Fetale Blutanalysen in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode). Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 1152-1158
314. MATSUNAGA, E., A. TONOMURA, H. OISHI, Y. KIKUCHI: Reexamination of paternal age effect in Down's syndrome. Hum. Genet. 40 (1978) 259-268

315. McENERNEY, J. K., L. N. McENERNEY: Unfavorable neonatal outcome after intraamniotic injection of methylene blue. *Obstet. and Gynec.* 61, Suppl. 3 (1983) 35-37
316. McKUSICK, V. A.: Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 5. Aufl. The John Hopkins University Press, Baltimore, London 1978. (975 S.)
317. MEINHOLD, H., J. W. DUDENHAUSEN, K. W. WENZEL, E. SALING: Amniotic fluid concentrations of 3,3',5'-tri-iodothyronine (reverse  $T_3$ ), 3,3'-di-iodothyronine, 3,5,3'-tri-iodothyronine ( $T_3$ ) and thyroxine ( $T_4$ ) in normal and complicated pregnancy. *Clin. Endocr.* 10 (1979) 355-365
318. MELANCON, S., S. Y. LEE, H. L. NADLER: Histidase activity in cultivated human amniotic fluid cells. *Science* 173 (1971) 627-628
319. MENEES, T. O., J. D. MILLER, L. E. HOLLY: Amniography. Preliminary report. *Amer. J. Roentgen.* 24 (1930) 363-366
320. MENNUTI, M. T., C. H. WU, W. J. MELLMAN, G. MIKHAIL: Amniotic fluid testosterone and follicle stimulating hormone levels as indicators of fetal sex during mid-pregnancy. *Amer. J. med. Genet.* 1 (1977) 211-216
321. MERKATZ, I. R., M. I. NEW, R. E. PETERSON, M. P. SEAMAN: Prenatal diagnosis of adrenogenital syndrome by amniocentesis. *J. Pediat.* 75 (1969) 977-982
322. MEYENBURG, M., E. STRUCK, H. HOFFBAUER, T. GENZ: Über Risiken der Amniozentese im zweiten Trimenon. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 40 (1980) 1052-1058
323. MEYER, J. R.: Embolia pulmonar amnio-caseosa. *Bras. med.* 40 (1926) 301-303.
324. MIKKELSEN, M.: Epidemiology of trisomy 21: population, peri- and antenatal data. In: BURGIO, G. R., M. FRACCARO, L. TIEPOLO, U. WOLF (Eds.): Trisomy 21. An international symposium, Convento delle Clarisse, Rapallo, Italy, November 8-10, 1979. P. 211-226. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1981
325. MIKKELSEN, M., A. HALLBERG, H. POULSEN: Maternal and paternal origin of extra chromosome in trisomy 21. *Hum. Genet.* 32 (1976) 17-21
326. MIKKELSEN, M., J. STENE: The effect of maternal age on the incidence of Down's syndrome. *Humangenetik* 16 (1972) 141-146

327. MIKKELSEN, M., J. STENE: Group report: Previous child with Down-syndrome and other chromosome aberrations. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI, E. SCHWINGER (Eds.): Prenatal diagnosis. P. 22-29. Enke, Stuttgart 1979
328. MILLER, F. C., D. A. SACKS, S. Y. YEH, R. H. PAUL, B. S. SCHIFRIN, C. B. MARTIN, E. H. HON: Significance of meconium during labor. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 573-580
329. MILUNSKY, A.: Genetic disorders and the fetus. Diagnosis, prevention and treatment. Plenum Press, New York, London 1979 (704 S.)
330. MILUNSKY, A., E. ALPERT: The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. J. Pediat. 84 (1974) 889-893
331. MILUNSKY, A., E. ALPERT, R. K. NEFF, F. D. FRIGOLETTO: Prenatal diagnosis of neural tube defects. IV. Maternal serum alpha-fetoprotein screening. Obstet. and Gynec. 55 (1980) 60-66
332. MILUNSKY, A., L. ATKINS: Prenatal diagnosis of genetic disorders. An analysis of experience with 600 cases. J. Amer. med. Ass. 230 (1974) 232-235
333. MILUNSKY, A., D. TULCHINSKY: Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 59 (1977) 768-769
334. MINH, H.-N., D. DOUVIN, A. SMADJA, L. ORCEL, J. C. BOULANGER, M. VITSE, P. BLOT, C. SUREAU: Les membranes dans l'hydramnios. Etude optique et ultra-structurale. Rev. franç. Gynéc. 76 (1981) 551-561
335. MOESSINGER, A. C., W. A. BLANC, J. BYRNE, D. ANDREWS, D. WARBURTON, A. BLOOM: Amniotic band syndrome associated with amniocentesis. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 588-591
336. MOLTZ, A., W. POMERANCE, R. WECHSLER: Multiple amniotic fluid assays to predict the spontaneous onset of labor. Obstet. and Gynec. 39 (1972) 107-110
337. MORRISON, J. C., W. D. WHYBREW, E. T. BUCOVAZ, W. L. WISER, S. A. FISH: The lecithin/sphingomyelin ratio in cases associated with fetomaternal disease. Amer. J. Obstet. Gynec. 127 (1977) 363-368
338. MORROW, G., R. H. SCHWARZ, J. A. HALLOCK, L. A. BARNES: Prenatal detection of methylmalonic acidemia. J. Pediat. 77 (1970) 120-123

339. MOTTAGHY, K., A. HAHN, W. SCHWENZEL, P. KOPECKY: Eine Methode zur Bestimmung der Grenz- und Oberflächenspannung des Fruchtwassers zur Diagnostik des Atemnotsyndroms. In: SCHMIDT, E., J. W. DUDENHAUSEN, E. SALING (Hrsgg.): Perinatale Medizin. Bd. VIII, S. 417-418. Thieme, Stuttgart, New York 1981
340. MUELLER-HEUBACH, E., S. N. CARITIS, D. I. EDELSTONE, J. H. TURNER: Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid and its value for the prediction of neonatal respiratory distress syndrome in pregnant diabetic women. Amer. J. Obstet. Gynec. 130 (1978) 28-34
341. MÜLLER, G., H. SALZER, J. C. HUBER: Fruchtwasserzytologie und fetale Lungenreife - ein Vergleich mit der dynamischen Oberflächenspannungsmessung des Fruchtwassers zur Vorhersage der fetalen Lungenreife. Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 438-442
342. MÜLLER-HOLVE, W., K. MARTIN: Zum Beitrag WURSTER, K. G., V. M. ROEMER, D. DECKER, H. A. HIRSCH: Amnioninfektionssyndrom nach Amniozentese. Ein kasuistischer Beitrag. Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 581
343. MÜLLER-TYL, E., J. LEMPert, K. STEINBEREITHNER, H. BENZER: Surface properties of the amniotic fluid in normal pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 295-300
344. MÜLLER-TYL, E., H. SALZER: Fetale Lungenreife bei pathologischen Schwangerschaften. Arch. Gynäk. 225 (1978) 109-122
345. MÜLLER-TYL, E., H. SALZER, P. ALTMANN, M. M. MÜLLER: Verschiedene Bestimmungsmethoden des Surfactant-Gehaltes des Fruchtwassers im Einsatz bei Serien-Untersuchungen an Schwangeren. Z. Geburtsh. u. Perinat. 181 (1977) 251-259
346. MUNDAY, P., J. D. HAMLETT: Recognition of meconium staining of the liquor amnii at amnioscopy. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1974) 732-733
347. MUNESHIGE, A., T. OKAZAKI, J. G. QUIRK, P. D. MacDONALD, M. NOZAKI, J. M. JOHNSTON: A rapid and specific enzymatic method for the quantification of phosphatidylcholine, disaturated phosphatidylcholine, and phosphatidylglycerol in amniotic fluid. Amer. J. Obstet. Gynec. 145 (1983) 474-480
348. MURKEN, J.-D., A. ALBERT: Möglichkeiten und Probleme der pränatalen genetischen Diagnostik in der Bundesrepublik Deutschland. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI (Hrsgg.): Pränatale Diagnostik. S. 1-7. Enke, Stuttgart 1978

349. NADLER, H. L.: Antenatal detection of hereditary disorders. *Peditrics* 42 (1968) 912-918
350. NADLER, H. L.: Medical progress: prenatal detection of genetic defects. *J. Pediat.* 74 (1969) 132-143
351. NADLER, H. L., B. K. BURTON: Enzymes in the amniotic fluid and the prenatal diagnosis of inborn errors of metabolism. In: FAIRWEATHER, D. V. I., T. K. A. B. ESKES (Eds.): *Amniotic fluid. Research and clinical application*. P. 223-262. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1973
352. NADLER, H. L., T. J. EGAN: Deficiency of lysosomal acid phosphatase. A new familial metabolic disorder. *New Eng. J. Med.* 282 (1970) 302-307
353. NADLER, H. L., A. B. GERBIE: Enzymes in non-cultured amniotic fluid cells. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103 (1969) 710-712
354. NADLER, H. L., A. B. GERBIE: Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. *New Engl. J. Med.* 282 (1970) 596-599
355. NADLER, H. L., A. M. MESSINA: In-utero detection of type II glycogenosis (Pompe's disease). *Lancet* II (1969) 1277-1278
356. NAGAMANI, M., P. G. McDONOUGH, J. O. ELLEGOOD, W. B. MAHESH: Maternal and amniotic fluid 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron levels during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 130 (1978) 791-794
357. NAKAMURA, E., L. E. ROSENBERG, K. TANAKA: Microdetermination of methylmalonic acid and other short chain dicarboxylic acids by gas chromatography: use in prenatal diagnosis of methylmalonic acidemia and in studies of isovaleric acidemia. *Clin. chim. Acta* 68 (1976) 127-140
358. NELSON, G. H.: Amniotic fluid phospholipid patterns in normal and abnormal pregnancies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105 (1969) 1072-1077
359. NELSON, G. H.: Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112 (1972) 827-833
360. NELSON, M. M., M. T. RUTTIMAN, D. J. H. BROCK: Predictive value of amniotic fluid macrophages in gross C. N. S. defects. *Lancet* I (1974) 504
361. NEUHAUS, L.: Einfaches und schnelles Verfahren zum Fruchtwassernachweis nach Blasensprung. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 16 (1956) 856-862

362. NEUMAYER, E., K. H. STARK, B. C. WESTPHAL, H. J. WESTPHAL: Methoden der Fruchtwasseranalytik zur fetalen Zustandsdiagnostik bei Rh-Inkompatibilität. Zbl. Gynäk. 95 (1973) 1068-1080
363. NEW, M. I.: Antenatal diagnosis of the adrenogenital syndrome. Lancet I (1970) 83
364. NEWMAN, R. L., G. TUTERA: The glucose-insulin ratio in amniotic fluid. Obstet. and Gynec. 47 (1976) 599-601
365. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group: Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. J. Amer. med. Ass. 236 (1976) 1471-1476
366. NIELAND, M. L., T. H. PARMLEY, J. D. WOODRUFF: Ultrastructural observations on amniotic fluid cells. Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 1030-1042
367. NIERMEIJER, M. F., J. F. KOSTER, M. JAHODOVA, J. FERNANDES, M. J. HEUKELS-DULLY, H. GALJAARD: Prenatal diagnosis of type II glycogenosis (Pompe's disease) using microchemical analyses. Pediat. Res. 9 (1975) 498-503
368. NIVEN, P. A. R., R. H. T. WARD, T. CHARD: Human placental lactogen levels in amniotic fluid in rhesus isoimmunization. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81 (1974) 988-990
369. NOLAN, G. H., R. D. SCHMICKEL, P. CHATARATHERAKITTI, C. KNICKERBOCKER, J. HAMMAN, G. LOUWSMA: The effect of ultrasonography on midtrimester genetic amniocentesis complications. Amer. J. Obstet. Gynec. 140 (1981) 531-534
370. OBLADEN, M., T. A. MERRIT, L. GLUCK: Acceleration of pulmonary surfactant maturation in stressed pregnancies: a study of neonatal lung effluent. Amer. J. Obstet. Gynec. 135 (1979) 1079-1085
371. O'BRIEN, J. S., S. OKADA, D. L. FILLERUP, M. L. VEATH, B. ADORNATO, P. H. BRENNER, J. G. LEROY: Tay-Sachs disease: prenatal diagnosis. Science 172 (1971) 61-64
372. O'BRIEN, W. F., R. C. CEFALO: Clinical applicability of amniotic fluid tests for fetal pulmonic maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 136 (1980) 135-144
373. ÜCKERMAN, P.-A.: Mannosidosis: isolation of oligosaccharide storage material from brain. J. Pediat. 75 (1969) 360-365
374. OLSON, E. B., J. V. HARTLINE, J. M. SCHNEIDER, S. N. GRAVEN: The use of amniotic fluid bubble stability, L/S ratio, and creatinine concentration in the assessment of fetal maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 755-760

375. OPRI, F.: Möglichkeiten und Grenzen der Amniozentese. Öffentlicher wissenschaftlicher Vortrag im Rahmen des Habilitationsverfahrens, gehalten am 1.12.1981 im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
376. OULTON, M., A. E. BENT, J. H. GRAY, E. R. LUTHER, L. J. PEDDLE: Assessment of fetal pulmonary maturity by phospholipid analysis of amniotic fluid lamellar bodies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 142 (1982) 684-691
377. PADEH, B., R. NAVON: Diagnosis of Tay-Sachs disease by hexosaminidase activity in leukocytes and amniotic fluid cells. *Israel J. med. Sci.* 7 (1971) 259-263
378. PATRICK, A. D., P. WILLCOX, R. STEPHENS, V. G. KENYON: Prenatal diagnosis of Wolman's disease. *J. med. Genet.* 13 (1976) 49-51
379. PATRICK, A. D., E. YOUNG, W. J. KLEIJER, M. F. NIERMEIJER: Prenatal diagnosis of Niemann-Pick disease type A using chromogenic substitute. *Lancet* II (1977) 144
380. PATTLE, R. E., C. C. KRATZING, C. E. PARKINSON, L. GRAVES, R. D. ROBERTSON, G. J. ROBARDS, J. O. CURRIE, J. H. PARSONS, P. D. SUTHERLAND: Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 86 (1979) 615-622
381. PEARSON, P. L., M. BOBROW, C. G. VOSA: Technique for identifying Y-chromosomes in human interphase nuclei. *Nature* 226 (1970) 78-80
382. PENROSE, L. S.: Parental age and mutation. *Lancet* II (1955) 312-313
383. PFEIFFER, R. A.: Pränatale Zytogenetik. Indikationen - Organisation - Probleme. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 43 (1983) 517-519
384. PFEIFFER, R. A., R. DHADIAL, K. MICHELIS: Das Wiederholungsrisiko in Familien mit einem mongoloiden Kind. *M Schr. Kinderheilk.* 121 (1973) 312-313
385. PHILIPSON, E. H., R. J. SOKOL, T. WILLIAMS: Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 146 (1983) 271-278 (Discuss. incl.)
386. PIRANI, B. B. K., N. PAIREAUDEAU, T. A. DORAN, P. Y. WONG, H. A. GARDNER: Amniotic fluid testosterone in the prenatal determination of fetal sex. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129 (1977) 518-520
387. PITKIN, R. M.: Acute polyhydramnios recurrent in successive pregnancies. Management with multiple amniocenteses. *Obstet. and Gynec.* 48 (1976) 42-43

388. PITKIN, R. M., S. J. ZWIREK: Amniotic fluid creatinine. Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 1135-1138
389. POLANI, P. E.: The incidence of chromosomal malformations. Proc. roy. Soc. Med. 63 (1970) 50-52
390. POLANI, P. E., E. ALBERMAN, A. C. BERRY, S. BLUNT, J. D. SINGER: Chromosome abnormalities and maternal age. Lancet II (1976) 516-517
391. POLISHUK, W. Z., S. ANTEBY, Y. STEIN, H. BAR-ON: Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid of diabetic and latent diabetic pregnancies. Int. J. Gynaec. Obstet. 12 (1974) 49-53
392. POLLACK, M. S., L. S. LEVINE, S. PANG, R. P. OWENS, H. M. NITOWSKI, D. MAURER, M. I. NEW, M. DUCHON, I. R. MERKATZ, G. SACHS, B. DUPONT: Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) by HLA typing. Lancet I (1979) 1107-1108
393. POMERANCE, W., J. J. BIEZINSKI, A. MOLTZ, J. GOODMAN: Origin of amniotic fluid lipids. II. Abnormal pregnancy. Obstet. and Gynec. 38 (1971) 379-382
394. PORRECO, R. P., C. BRADSHAW, S. SARKAR, O. W. JONES: Enhanced growth of amniotic fluid cells in presence of fibroblast growth factor. Obstet. and Gynec. 55 (1980) 55-59
395. PORTMAN, M. A., R. T. BROUILLETTE: Fatal intracranial hemorrhage complicating amniocentesis. Amer. J. Obstet. Gynec. 144 (1982) 731-733
396. POTTER, E. L.: Bilateral renal agenesis. J. Pediat. 29 (1946) 68-76
397. QUEENAN, J. T., E. C. GADOW: Polyhydramnios: chronic versus acute. Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 349-355
398. QUINLAN, R. W., A. C. CRUZ, M. MARTIN: Hydramnios: ultrasound diagnosis and its impact on perinatal management and pregnancy outcome. Amer. J. Obstet. Gynec. 145 (1983) 306-311
399. RAMSAY, C. A., T. M. COLTART, S. BLUNT, S. A. PAWSEY, F. GIANELLI: Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum. Report of the first successful case. Lancet II (1974) 1109-1112
400. RANDOW, H., K. H. SAUERTEIG, K. H. BECKMANN: Der Einfluß der Amnioskopie auf die perinatale Mortalität. Zbl. Gynäk. 89 (1967) 1601-1606
401. RAO, G. J. S., H. L. NADLER: Deficiency of trypsin-like activity of patients with cystic fibrosis. J. Pediat. 80 (1972) 573-576

402. RAO, G. J. S., H. L. NADLER: Arginine esterase in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr. Res.* 8 (1974) 684-686
403. RAO, G. J. S., L. A. POSNER, H. L. NADLER: Deficiency of kallikrein activity in plasma of patients with cystic fibrosis. *Science* 177 (1972) 610-611
404. RATTENBURY, J. M., K. BLAU, M. SANDLER, J. PRYSE-DAVIES, P. J. CLARK, S. S. F. POOLEY: Prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Lancet* I (1976) 306
405. RAUCHFUSS, R., M.-P. LIEDTKE: Methodik einer kombinierten antenatalen Reifediagnostik. *Zbl. Gynäk.* 98 (1976) 744-779
406. READ, A. P., S. J. FENNELL, D. DONNAI, R. HARRIS: Amniotic fluid acetylcholinesterase: a retrospective and prospective study of the qualitative method. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 89 (1982) 111-116
407. REHDER, H., H. WEITZEL: Intrauterine amputations after amniocentesis. *Lancet* I (1978) 382
408. REYNOLDS, S. R. M.: A source of amniotic fluid in the lamb: the naso-pharyngeal and buccal cavities. *Nature* 172 (1953) 307-308
409. RICHARDSON, B. J., D. M. COX: Rapid tissue culture and microchemical methods for analyzing colonially grown fibroblasts from normal, Lesch-Nyhan and Tay-Sachs patients and amniotic fluid cells. *Clin. Genet.* 4 (1973) 376-380
410. RICHARDSON, C. J., J. J. POMERANCE, M. D. CUNNINGHAM, L. GLUCK: Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 118 (1974) 1115-1118
411. RISS, P., H. SALZER: Optisches Verhalten des Fruchtwassers im Vergleich zur dynamischen Oberflächenspannungsmessung im Laufe der Spätschwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 41 (1981) 213-217
412. ROBERT, M. F., R. K. NEFF, J. P. HUBBELL, H. W. TAEUSCH, M. E. AVERY: Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *New Engl. J. Med.* 294 (1976) 357-360
413. ROBERTSON, R. D., A. J. HENNIKER, B. M. LUTTRELL, D. M. SAUNDERS: The prenatal determination of fetal sex: amniotic fluid testosterone as a preliminary screening test. *Europ. J. Obstet. Gynec.* 10 (1980) 77-81
414. ROCHELSON, B. L., D. A. RICHARDSON, J. N. MACRI: Rapid assay - possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. *Obstet. and Gynec.* 62 (1983) 414-418

415. RODECK, C. H., R. S. MIBASHAN, J. ABRAMOVICZ, C. CAMPBELL: Selective feticide of the affected twin by fetoscopic air embolism. *Prenatal Diagnosis* 2 (1982) 189-194
416. ROERDINK, F. J., W. L. M. GOUW, A. OKKEN, J. F. VAN DER BLIJ, G. LUIT-DE HAAN, F. A. HOMMES, H. J. HUISJES: Citrullinemia, report of a case, with studies on antenatal diagnosis. *Pediat. Res.* 7 (1973) 863-869
417. RON, M., T. COHEN, H. YAFFE, Y. BEYTH: The clinical significance of blood-contaminated midtrimester amniocentesis. *Acta obstet. gynec. scand.* 61 (1982) 43-45
418. RON, M., W. Z. POLISHUK: The response of the fetal heart rate to amniocentesis. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 83 (1976) 768-770
419. ROOPNARINESINGH, S., D. MORRIS: Amniotic fluid urea and creatinine in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 78 (1971) 29-33
420. ROTH, G., S. SJÖSTEDT, F. CALIGARA: Acid base balance of the amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 81 (1961) 4-7
421. ROSA, P., A. FANARD: Une méthode inédite de diagnostic prénatal du sexe. *Bull. Assoc. Gynécol. Obstét. Lang. franç.* 1 (1949) 371-376
422. ROSSA, E.: Über Bedeutung und Aetiologie des vorzeitigen Meconiumabganges. *Arch. Gynäk.* 46 (1894) 303-341
423. RUDD, N. L., M. MISKIN, D. I. HOAR, R. BENZIE, T. A. DORAN: Prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *New Engl. J. Med.* 295 (1976) 146-148
424. RUNGE, H., M. BAUER, H. HARTMANN: Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes. *Arch. Gynäk.* 134 (1928) 626-642
425. RUOSHLATI, E., M. SEPPÄLÄ: Studies of carcino-fetal proteins. 3. Development of a radioimmunoassay for  $\alpha$ -fetoprotein. Demonstration of  $\alpha$ -fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int. J. Cancer* 8 (1971) 374-383
426. ROUSHLATI, E., M. SEPPÄLÄ:  $\alpha$ -foetoprotein in normal human serum. *Nature* 235 (1972) 161-162
427. SALING, E.: Die Amnioskopie, ein neues Verfahren zum Erkennen von Gefahrenzuständen des Feten bei noch stehender Fruchtblase. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 22 (1962) 830-845

428. SALING, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 1966, 219 S. (s. S. 84-86 u. S. 138-149)
429. SALING, E.: Rangfolge des Einsatzes der verschiedenen Überwachungsmethoden in der Spätschwangerschaft. In: DUDENHAUSEN, J. W., E. SALING (Hrsgg.): Perinatale Medizin. Bd. IV, S. 49-51. Thieme, Stuttgart 1973
430. SALZER, H.: Neue Aspekte in Diagnose und Therapie der fetalen Lungenunreife. Wien. klin. Wschr. 94, Suppl. 136 (1982) 1-30
431. SALZER, H., P. HUSSLEIN, J. NEZBEDA: Der Einfluß des vorzeitigen Blasenprunges auf die fetale Lungenreife. Wien. med. Wschr. 131 (1981) 205-208
432. SALZER, H., P. HUSSLEIN, J. NEZBEDA, G. SIMBRUNER, A. LOHNINGER: Physikalische und chemische Surfactant-Parameter im Fruchtwasser und ihre Veränderungen sub partu im Vergleich mit der Compliance des respiratorischen Systems des Neugeborenen. Arch. Gynec. 232 (1981) 485-486
433. SALZER, H., J. NEZBEDA, P. HUSSLEIN, G. SIMBRUNER, G. MARTIN: Ein Vergleich von physikalischen und chemischen Surfactantparametern kurz vor der Geburt im Fruchtwasser mit der Compliance des respiratorischen Systems des Neugeborenen unmittelbar post partum. Eine kooperative Studie. Z. Geburtsh. u. Perinat. 184 (1980) 255-261
434. SANDLER, M.: Amniotic fluid and its clinical significance. Dekker, New York, Basel 1981 (307 S.)
435. SBARRA, A. J., G. BLAKE, C. L. CETRULO, R. J. SELVARAJ, M. J. HERSCHEL, C. DELISE, J. L. KENNEDY, G. W. MITCHELL: The effect of cervical/vaginal secretions on measurements of lecithin/sphingomyelin ratio and optical density at 650 nm. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 214-216
436. SBARRA, A. J., H. MICHLEWITZ, R. J. SELVARAJ, G. W. MITCHELL, C. L. CETRULO, E. C. KELLEY, J. L. KENNEDY, M. J. HERSCHEL, B. B. PAUL, F. J. LOUIS: Correlation between amniotic fluid optical density and L/S ratio. Obstet. and Gynec. 48 (1976) 613-615
437. SCARPELLI, E. M.: The lung tracheal fluid, and lipid metabolism of the fetus. Pediatrics 40 (1967) 951-961
438. SCHALLER, G., M. MEYENBURG, F. CHRIST: Densitometrie und Zählung der fetalen Superfizialzellen im Fruchtwasser zur Bestimmung der fetalen Lungenreife. Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 552-554

439. SCHINDLER, A. E.: Hormones in human amniotic fluid. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1982, 158 S. (s. S. 102-104)
440. SCHLENSKER, K. H.: Zur Amniozentese in der pränatalen Diagnostik bei Zwillingschwangerschaften. Z. Geburtsh. u. Perinat. 183 (1979) 429-433
441. SCHMID, F., A. ZIMMERMANN, H. COTTIER: Fruchtwasserembolie. Übersicht und Hinweise auf eine vorwiegend pulmonal disseminierte intravasale Gerinnung. Gynäk. Rdsch. 22 (1982) 96-106
442. SCHMIDT, W., J. GABELMANN, R. BOOS, L. GAROFF, K. KUBLI: Feto-maternelle Transfusionen nach Amniozentese in der Frühschwangerschaft, eine Auswertung von 1000 Fällen. Z. Geburtsh. u. Perinat. 184 (1980) 359-365
443. SCHMIDT-SOMMERFELD, E., H. LITMEYER, D. PENN, V. JOVANOVIC, R. RAUSKOLB: Nachweis von Phosphatidylglycerol (PG) im Fruchtwasser (FW) mit einer neuen dünnschicht-chromatographischen Methode. Arch. Gynec. 232 (1981) 476-477
444. SCHNECK, L., J. FRIEDLAND, C. VALENTI, M. ADACHI, D. AMSTERDAM, B. W. VOLK: Prenatal diagnosis of Tay-Sachs disease. Lancet I (1970) 582-584
445. SCHNEIDER, E. L., W. G. ELLIS, R. O. BRADY, J. R. McCULLOCH, C. J. EPSTEIN: Infantile (type II) Gaucher's disease: in utero diagnosis and fetal pathology. J. Pediat. 81 (1972) 1134-1139
446. SCHNEIDER, J., H. A. MAAS: Rhesuserythroblastose. In: SCHWALM, H., G. DÖDERLEIN (Hrsgg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd. III, S. 164/1-164/58. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1965, Ergänzungslieferung 1978
447. SCHNEIDER, J. A., F. M. VERPOEST, W. A. KROLL, A. J. GARVIN, E. O. HORGER, V. G. WONG, G. S. SPEAR, C. JACOBSON, O. L. PELLET, F. L. A. BECKER: Prenatal diagnosis of cystinosis. New Engl. J. Med. 290 (1974) 878-882
448. SCHREINER, W. E.: Fruchtwasser und Fetus. Untersuchung über die intrauterine Sauerstoffversorgung des Fetus bei der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Karger, Basel, New York 1964 (154 S.)
449. SCHUMANN, K., H. WEITZEL: Fehlbestimmungen des Alpha-Fetoproteins im Fruchtwasser durch Beimengung fetalen Blutes. Z. Geburtsh. u. Perinat. 182 (1978) 117-121
450. SEGER, R., H. LEMTIS, H. HOFFBAUER: Rückenlage-Schocksyndrom und Fruchtwasserembolie in neuer Deutung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973) 868-871

451. SELLER, M. J., K. J. COLE: Polyacrylamide gel electrophoresis of amniotic fluid cholinesterases: a good prenatal test for neural tube defects. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 87 (1980) 1103-1108
452. SELLER, M. J., M. R. CREASY, E. D. ALBERMAN: Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluids from spontaneous abortions. *Brit. med. J.* II (1974) 524-525
453. SEPPÄLÄ, M.: Fetal pathophysiology of human  $\alpha$ -fetoprotein. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 259 (1975) 59-73
454. SEPPÄLÄ, M., J. RAPOLA, N.-P. HUTTUNEN, P. AULA, O. KARJALAINEN, E. RUOSHLATI: Congenital nephrotic syndrome: Prenatal diagnosis and genetic counselling by estimation of amniotic fluid and maternal serum alpha-fetoprotein. *Lancet* II (1976) 123-124
455. SEPPÄLÄ, M., E. RUOSHLATI: Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112 (1972) 208-212
456. SEPPÄLÄ, M., E. RUOSHLATI: Alpha fetoprotein in amniotic fluid: An index of gestational age. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 114 (1972) 595-598
457. SEPPÄLÄ, M., E. RUOSHLATI: Alpha-fetoprotein in abortion. *Brit. med. J.* IV (1972) 769-771
458. SHARMA, S. D., R. R. TRUSSELL: The value of amniotic fluid examination in the assessment of fetal maturity. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 77 (1970) 215-220
459. SHER, G., B. E. STATLAND, D. E. FREER, J. C. HISLEY: Performance of the amniotic fluid foam stability-50 percent test. A bedside procedure for the prenatal detection of hyaline membrane disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 134 (1979) 705-707
460. SHINITZKY, M., A.-C. DIANOUX, C. GITLER, G. WEBER: Microviscosity and order in the hydrocarbon region of micelles and membranes determined with fluorescent probes. I. Synthetic micelles. *Biochemistry* 10 (1971) 2106-2113
461. SHINITZKY, M., A. GOLDFISHER, A. BRUCK, B. GOLDMAN, E. STERN, G. BARKAI, S. MASHIACH, D. M. SERR: A new method for assessment of fetal lung maturity. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 83 (1976) 838-844
462. SHNIDER, S. M., F. MOYA: Amniotic fluid embolism. *Anesthesiology* 22 (1961) 108-119
463. SHRAND, H.: Vomiting in utero with intestinal atresia. *Pediatrics* 49 (1972) 767-768

464. SIMBRUNER, G., H. CORADELLO, C. LUBEC, A. POLLAK, H. SALZER: Die Compliance des respiratorischen Systems bei gesunden und respiratorisch erkrankten Neugeborenen in den ersten Lebensstunden und ihr prognostischer Wert für den Einsatz von Atemhilfen. *Klin. Pädiat.* 192 (1980) 415-418
465. SIMON, N. V., G. H. WILLIAMS, P. F. FAIRBROTHER, R. C. ELSE, R. P. PERKINS: Prediction of fetal lung maturity by amniotic fluid fluorescence polarization, L:S ratio, and phosphatidylglycerol. *Obstet. and Gynec.* 57 (1981) 295-300
466. SIMPSON, N. E., L. DALLAIRE, J. R. MILLER, L. SIMINOVICH, J. MILLER, C. MCKEEN: Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of a collaborative study. *Canad. med. Ass. J.* 115 (1976) 739-746
467. SING, E. J.: Capillary method for assessment of pulmonary maturity in utero with the use of amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 136 (1980) 228-229
468. SINGER, M., R. WALCH, G. MARZOLF, B. EBERST, J. RITTER, R. GANDAR: L'appréciation de la maturité pulmonaire foetale par le pourcentage des cellules orangées du liquide amniotique. II. Valeur de ce test dans les grossesses pathologiques. *Rev. franç. Gynéc.* 75 (1980) 367-370
469. SINGH, E. J., F. P. ZUSPAN: A method for determination of lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Arch. Gynäk.* 218 (1975) 169-171
470. SJÖSTEDT, S., G. ROTH, F. CALIGARA: The oxygen tension of the amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 76 (1958) 1226-1230
471. SJÖSTEDT, S., G. ROTH, F. CALIGARA: The carbon dioxide tension of the amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 81 (1961) 1-3
472. SKJAERAASEN, J., T. LINDBACK: Influence of intrauterine haemolysis on the amniotic fluid phospholipid concentration. *Acta obstet. gynec. scand.* 54 (1975) 319-323
473. SKJAERAASEN, J., T. LINDBACK: Phospholipid concentrations in amniotic fluid from diabetic pregnant women. *Acta obstet. gynec. scand.* 55 (1976) 225-232
474. SKJAERAASEN, J., J. M. MALTAU: Evaluation of fetal maturity by amniotic fluid creatinine concentrations and lecithin/sphingomyelin ratio. *Acta obstet. gynec. scand.* 56 (1977) 179-183

475. SKJAERAASEN, J., S. STRAY-PEDERSEN: Amniotic fluid phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol. I. Normal pregnancies. *Acta obstet. gynec. scand.* 58 (1979) 225-229
476. SMITH, A. D., N. J. WALD, H. S. CUCKLE, G. M. STIRRAT, M. BOBROW, H. LAGERCRANTZ: Amniotic-fluid acetylcholinesterase as a possible diagnostic test for neural-tube defects in early pregnancy. *Lancet* I (1979) 685-688
477. SMITH, D. W., R. B. BLIZZARD, L. WILKINS: The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. A review of 128 cases. *Pediatrics* 19 (1957) 1011-1022
478. SMITH, R. W., D. A. CALLAGAN: Amniotic fluid crystallization test for ruptured membranes. *Obstet. and Gynec.* 20 (1962) 655-660
479. SOKOL, R. J., P. W. HALL: Fetal renal tubular function during late pregnancy and diabetes mellitus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129 (1977) 208-210
480. SPAHR, R. C., D. J. SALSBUREY, A. KRISSBERG, W. PRIN: Intraamniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins. *Int. J. Gynaec. Obstet.* 17 (1980) 477-478
481. SPELLACY, W. N., W. C. BUHI, B. S. BRADLEY, K. K. HOLSINGER: Maternal, fetal and amniotic fluid levels of glucose, insulin and growth hormone. *Obstet. and Gynec.* 41 (1973) 323-331
482. SREDL, R.: *Die Cytologie des Fruchtwassers.* Med. Diss., München 1972
483. STARK, R. I., T. A. BLUMENFELD, J. D. GEORGE, V. J. FREDA, L. S. JAMES: Amniotic fluid microviscosity determined by fluorescence polarization: methodology and relation to gestational age. *Pediatrics* 63 (1979) 213-218
484. STATES, B., B. BLAZER, D. HARRIS, S. SEGAL: Prenatal diagnosis of cystinosis. *J. Pediat.* 87 (1975) 558-562
485. STEDMAN, C. M., S. CRAWFORD, E. STATEN, W. B. CHERNY: Management of preterm premature rupture of membranes: Assessing amniotic fluid in the vagina for phosphatidylglycerol. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 140 (1981) 34-38
486. STEELE, M. W., W. R. BREG: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* I (1966) 383-385
487. STENE, J., G. FISCHER, E. STENE, M. MIKKELSEN, E. PETERSEN: Paternal age effect in Down's syndrome. *Ann. hum. Genet.* 40 (1977) 299-306

488. STENGEL-RUTKOWSKI, S., A. WIRTZ: Pränatale Chromosomen-diagnostik. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI (Hrsgg.): Pränatale Diagnostik. S. 17-30. Enke, Stuttgart 1978
489. STEPHENSON, S. R., D. D. WEAVER: Prenatal diagnosis - a compilation of diagnosed conditions. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 319-343
490. STRASSNER, H. T., S. H. GOLDE, G. H. MOSLEY, L. D. PLATT: Effect of blood in amniotic fluid on the detection of phosphatidylglycerol. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 697-702
491. STRASSNER, H. T., L. D. PLATT, M. WHITTLE, L. M. HILL, S. Y. YEH, F. A. MANNING, S. H. GOLDE: Amniotic fluid phosphatidylglycerol and real-time ultrasonic cephalometry. Amer. J. Obstet. Gynec. 135 (1979) 804-808
492. SUTHERLAND, G. R., D. J. H. BROCK, J. B. SCRIMGEOUR: Amniotic fluid macrophages and anencephaly. Lancet II (1973) 1098-1099
493. SUTHERLAND, G. R., D. J. H. BROCK, J. B. SCRIMGEOUR: Amniotic fluid macrophages and the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. J. med. Genet. 12 (1975) 135-137
494. SUZUKI, K., E. L. SCHNEIDER, C. J. EPSTEIN: In utero diagnosis of globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). Biochem. biophys. Res. Commun. 45 (1971) 1363-1366
495. SYMONDS, E. M., S. S. WILLIAMS, K. M. CELLIER: Maternal and fetal influences on the acid-base balance of human amniotic fluid. Obstet. and Gynec. 37 (1971) 742-749
496. TABSH, K. M. A., C. R. BRINKMAN, R. A. BASHORE: Lecithin: sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Obstet. and Gynec. 59 (1982) 353-358
497. TAILLEMITE, J. L., N. LE PORRIER, N. JOYE, D. DELUBAC, J. C. COLAU, J. VAN DEN AKKER, M. F. PORTNOI, C. ROUX: Diagnostic prénatal. 601 examens chromosomiques. J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 10 (1981) 33-38
498. TATSUMI, H., N. SHIMADA, R. KURAMOTO, Y. MOCHIZUKI, M. NISHIZIMA, M. ARAI, K. OSANAI: The phenol turbidity test for measurement of pulmonary surfactants in amniotic fluid - rapid test for fetal lung maturity -. Acta Obstet. Gynaec. Jap. 33 (1981) 643-650 (japan., mit engl. Zusammenfass.)

499. TELLER, W. M.: Die Bedeutung des reversen Trijodthyronins ( $rT_3$ ) beim Fötus, Neugeborenen und älteren Menschen. *Klin. Pädiat.* 191 (1979) 523-528
500. TERAMO, K.: Selected observations on amniocopy. In: HUNTINGFORD, P. J., K. A. HÜTER, E. SALING (Eds.): *Perinatal Medicine*. Vol. I, P. 13-17. Thieme, Stuttgart 1969 and Academic Press, New York, London 1969
501. TERINDE, R., U. CLAUSSEN: Pränataldiagnostik nach ultraschallkontrollierter Amniozentese bei Zwillingschwangerschaft. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 180 (1976) 300-302
502. TERINDE, R., J. HERBERGER, P. KOZLOWSKI: Amniozentese unter Ultraschallsicht - Vergleich verschiedener Real-Time-Scanner. In: SCHMIDT, E., J. W. DUDENHAUSEN, E. SALING (Hrsgg.): *Perinatale Medizin*. Bd. VIII, S. 182-184. Thieme, Stuttgart, New York 1981
503. TETTENBORN, U., W. JONATHA, K. KNÖRR: Group report: Technique of amniocentesis. In: MURKEN, J. D., S. STENGEL-RUTKOWSKI, E. SCHWINGER (Eds.) *Prenatal diagnosis*. P. 132-149. Enke, Stuttgart 1979
504. THERKELSEN, A. J.: Group report: Cell culture and cytogenetic techniques. In: MURKEN, J.-D., S. STENGEL-RUTKOWSKI, E. SCHWINGER (Eds.): *Prenatal diagnosis*. P. 258-270. Enke, Stuttgart 1979
505. THERKELSEN, A. J., H. REHDER: Intestinal atresia caused by second trimester amniocentesis. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 88 (1981) 559-562
506. THIEDE, H. A., W. T. CREASMAN, S. METCALFE: Antenatal analysis of the human chromosomes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 94 (1966) 589-590
507. THOMSEN, R. J.: Pregnancy in the presence of an intra-uterine contraceptive device and amniotic fluid embolism: A possible association. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121 (1975) 279-281
508. TITTLER, W.: Untersuchungen über die Morbidität nach Amnioskopie. *Med. Diss.*, Berlin 1964
509. TRAVERS, H., M. SCHWARTZMAN, P. J. BENKE: False positive prenatal diagnosis of cystic fibrosis by protease assay. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 146 (1983) 338-339
510. TUIMALA, R.: Clinical studies on lecithin/sphingomyelin ratio. *Acta obstet. gynec. scand.*, Suppl. 74 (1978) 1-58
511. TURNBULL, A. C., S. G. BHAGWANANI, D. FAHMY: Prenatal detection of the infant at risk. *Proc. roy. Soc. Med.* 67 (1974) 243-245

512. TYDÉN, O., S. BERGSTRÖM, G. LINDMARK, B. A. NILSSON: A comparison of the amniotic fluid cytology, lecithin/sphingomyelin ratio and creatinine in predicting fetal maturity at term. *Acta obstet. gynec. scand.* 60 (1981) 63-69
513. TYDÉN, O., S. BERGSTRÖM, B. A. NILSSON: Origin of amniotic fluid cells in mid-trimester pregnancies. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 88 (1981) 278-286
514. VAN DER HAGEN, C. B., A. L. BØRRESEN, K. MOLNE, G. OFTEDAL, K. BJØRO, K. BER: Metachromatic leukodystrophy. I. Prenatal detection of arylsulfatase deficiency. *Clin. Genet.* 4 (1973) 256-259
515. VAN HERLE, A. J., R. T. YOUNG, D. A. FISHER, R. P. ULLER, C. R. BRINKMANN: Intra-uterine treatment of a hypothyroid fetus. *J. clin. Endocr.* 40 (1975) 474-477
516. VAN IDDEKINGE, B., E. A. HUGHES: The effect of intrauterine fetal transfusion and a beta-sympathomimetic substance on the lecithin/sphingomyelin ratio in human amniotic fluid. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 84 (1977) 669-673
517. VAN LEEUWEN, L., H. JACOBY, D. CHARLES: Exfoliative cytology of amniotic fluid. *Acta cytol.* 9 (1965) 442-445
518. VERJAAL, M., N. J. LESCHOT, P. E. TRETTERS: Risk of amniocentesis and laboratory findings in a series of 1500 prenatal diagnoses. *Prenatal Diagnosis* 1 (1981) 173-181
519. VETTER, A., W. LEUCHT, E. MÖLLER, W. JONATHA: Weiterer Schwangerschaftsverlauf nach transplacentaren Amniocentesen im Rahmen der pränatalen Diagnostik. In: SCHMIDT, E., J. W. DUDENHAUSEN, E. SALING (Hrsgg.): *Perinatale Medizin*. Bd. VIII, S. 196-197. Thieme, Stuttgart, New York 1981
520. VUJIĆ, J.: Time determination of the occurrence of meconium staining of amniotic fluid during the last weeks of normal pregnancy. *J. Perinat. Med.* 1 (1973) 263-267
521. WAGNER, G., F. FUCHS: The volume of amniotic fluid in the first half of human pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 69 (1962) 131-136
522. WAGSTAFF, T. I., D. R. BROMHAM: A comparison between the lecithin/sphingomyelin ratio and the "shake test" for the estimation of surfactant in amniotic fluid. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 80 (1973) 412-417

523. WALCH, R., M. SINGER, G. GUEZ, C. E. TOURNE, J. RITTER, R. GANDAR: L'appréciation de la maturité pulmonaire foetale par le pourcentage des cellules orangées du liquide amniotique. I. Théorie de l'adsorption cellulaire du surfactant pulmonaire. *Rev. franç. Gynéc.* 75 (1980) 363-366
524. WALD, N. J., H. S. CUCKLE: Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U. K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. *Lancet* I (1977) 1321-1332
525. WALD, N. J., H. S. CUCKLE: Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Second report of the U. K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* II (1979) 651-662
526. WALD, N. J., H. S. CUCKLE: Amniotic fluid acetylcholinesterase electrophoresis as a secondary test in the diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Report of the collaborative acetylcholinesterase study. *Lancet* II (1981) 321-324
527. WALKER, A. H. C.: Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn. *Brit. med. J.* II (1957) 376-378
528. WALKER, J.: Foetal anoxia. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 61 (1954) 162-180
529. WALKER, W., D. V. I. FAIRWEATHER, P. JONES: Examination of liquor amnii as a method of predicting severity of haemolytic disease of newborn. *Brit. med. J.* II (1964) 141-147
530. WALSH, M. M. J., H. L. NADLER: Methylumbelliferyl-guanidinobenzoate reactive proteases in amniotic fluid: possible marker for cystic fibrosis. *Lancet* I (1979) 622
531. WALSH, M. M. J., H. L. NADLER: Methylumbelliferyl-guanidinobenzoate-reactive proteases in human amniotic fluid: promising marker for the intrauterine detection of cystic fibrosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 137 (1980) 978-982
532. WALSH PLATT, M., G. J. S. RAO, H. L. NADLER: Active "site" titration of proteases in cystic fibrosis plasmas. *Amer. J. hum. Genet.* 29 (1977) 111 A
533. WALSH PLATT, M., G. J. S. RAO, H. L. NADLER: Reaction of 4-methylumbelliferylguanidinobenzoate with cultivated human skin fibroblasts derived from patients with cystic fibrosis. *Pediat. Res.* 12 (1978) 874-877

534. WARD, A. M., C. R. STEWART: False positive results in antenatal diagnosis of neural tube disorders. *Lancet* II (1974) 345-346
535. WARREN, C., J. B. HOLTON, J. T. ALLEN: Assessment of fetal lung maturity by estimation of amniotic fluid palmitic acid. *Brit. med. J.* I (1974) 94-96
536. WEBB, B., S. J. RICHARDSON, R. GARRY, J. ATKINS: Particulate acetylcholinesterase in amniotic fluid and its implications for neural tube defect screening. *Ann. clin. Biochem.* 18 (1981) 299-303
537. WEIR, P. E., G. J. RATTEN, N. A. BEISCHER: Acute polyhydramnios - a complication of monozygous twin pregnancy. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 86 (1979) 849-853
538. WEISS, P. A. M., W. LICHTENEGGER, R. WINTER, P. PÜRSTNER: Insulin levels in amniotic fluid. Management of pregnancy in diabetes. *Obstet. and Gynec.* 51 (1978) 393-398
539. WEISS, R. R., R. EBERT, J. DICHTER: Risks of amniocentesis. *Lancet* II (1979) 578
540. WEITZEL, H.: Die alpha-Fetoproteindiagnostik in der Geburtshilfe. *Arch. Gynec.* 235 (1983) 419-425
541. WEITZEL, H.: Alpha-Fetoprotein in der Geburtshilfe. *Gynäkologe* 16 (1983) 148-154
542. WEITZEL, H. K., K. SCHUMANN, J. SCHNEIDER: Pränatale Diagnostik angeborener Fehlbildungen durch Alpha-Fetoprotein-Bestimmung. *Fortschr. Med.* 97 (1979) 1005-1008
543. WEITZEL, H., E. SCHWINGER: Der heutige Stand der pränatalen Geschlechtsdiagnostik. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 178 (1974) 149-163
544. WENDEL, U., U. CLAUSSEN: Antenatal diagnosis of maple-syrup-urine-disease. *Lancet* I (1979) 161-162
545. WENGER, D. A., C. WHARTON, M. SATTLER, C. CLARK: Niemann-Pick disease: Prenatal diagnoses and studies of sphingomyelinase activities. *Amer. J. med. Genet.* 2 (1978) 345-356
546. WHITE, P.: Pregnancy and diabetes. *Med. Clin. N. Amer.* 49 (1965) 1015-1024
547. WHITFIELD, C. R.: Measurement of pulmonary surfactant in amniotic fluid in the assessment of fetal lung development and of the risk of neonatal respiratory distress. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 3 (1973) 215-223

548. WHITFIELD, C. R., W. H. CHAN, W. B. SPROULE, A. D. STEWART: Amniotic fluid lecithin:sphingomyelin ratio and fetal lung development. *Brit. med. J.* II (1972) 85-86
549. WHITFIELD, C. R., T. R. J. LAPPIN, M. CARSON: Further development and experience in an action line method for the management of rhesus iso-immunization. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 77 (1970) 791-795
550. WHITTLE, M. J., A. I. WILSON, C. R. WHITFIELD: Amniotic fluid phosphatidylglycerol: an early indicator of fetal lung maturity. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 90 (1983) 134-138
551. WHITTLE, M. J., A. I. WILSON, C. R. WHITFIELD, R. D. PATON, R. W. LOGAN: Amniotic fluid phospholipid profile determined by two-dimensional thin-layer chromatography as index of fetal lung maturation. *Brit. med. J.* 282 (1981) 428-430
552. WHYLEY, G. A., H. WARD, N. R. HARDY: Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 81 (1974) 459-465
553. WILD, A. E.: The association between protein and bilirubin in liquor amnii. *Clin. Sci.* 21 (1961) 221-231
554. WIŚNIEWSKI, L., Z. SKRZYDLEWSKI, J. ORCIUCH: Alpha-fetoprotein in amniotic fluid in early normal pregnancy and intrauterine fetal death. *Brit. med. J.* III (1974) 742
555. WOLF, U.: Culture and preparation of cells from amniotic fluid. In: SCHWARZACHER, H. G., U. WOLF (Eds.): *Methods in human cytogenetics*. P. 59-69. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1974
556. WORMSER, E.: Über Punktion des Uterus bei Hydramnion. *Zbl. Gynäk.* 44 (1920) 137-140
557. WURSTER, K. G., G. E. CLEMENS, F. SCHUNTER, H. HEILBRONNER: Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik eines adrenogenitalen Syndroms durch HLA-Typisierung kultivierter Amnionzellen. *Dtsch. med. Wschr.* 104 (1979) 526
558. WURSTER, K. G., M. B. RANKE, D. GUPTA: 17-Hydroxyprogesteronbestimmung im Fruchtwasser als zusätzlicher Parameter bei der pränatalen Diagnostik des adrenogenitalen Syndroms. *Arch. Gynec.* 232 (1981) 488-489
559. WURSTER, K. G., V. M. ROEMER, K. DECKER, H. A. HIRSCH: Amnioninfektionssyndrom nach Amniozentese. Ein kasuistischer Beitrag. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 42 (1982) 676-679

560. YAFFE, H., H. BAR-ON, A. ELDOR, M. RON, E. SADOVSKY:  
Correlation between thromboplastic activity and lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. Preliminary report. Brit. J. Obstet. Gynaec. 84 (1977) 354-356
561. YAMBAO, T. J., D. CLARK, C. SMITH, R. H. AUBRY: Amniotic fluid phosphatidylglycerol in stressed pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 191-194
562. YOUNG, P. E., M. R. MATSON, O. W. JONES: Fetal exsanguination and other vascular injuries from midtrimester genetic amniocentesis. Amer. J. Obstet. Gynec. 129 (1977) 21-24
563. ZONDEK, T., M. D. MANSFIELD, L. H. ZONDEK: Amniotic fluid testosterone and fetal sex determination in the first half of pregnancy. Brit. J. Obstet. Gynaec. 84 (1977) 714-716



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Experimentelle Gynäkologie am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin angefertigt.

Für die Überlassung des Themas, seine hilfreichen Ratschläge und kritischen Hinweise bin ich Herrn Prof. Dr. med. Horst Lemtis, der die Arbeit betreute, zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Herzlichen Dank schulde ich auch den Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe für Experimentelle Gynäkologie, insbesondere Frau Helga Trenkel-Asar, für ihre wohlwollende Unterstützung.



## Lebenslauf

Am 17. August 1955 wurde ich als Tochter von Dr. jur. Walter Henn und seiner Frau Ilse, geb. Paetz, in Saarbrücken geboren.

Nach Abschluß meiner Grundschul- und Gymnasialzeit legte ich 1974 am Staatlichen Gymnasium am Rotenbühl in Saarbrücken die Reifeprüfung ab.

An der Universität Erlangen-Nürnberg bestand ich 1976 nach viersemestrigem Studium der Volkswirtschaftslehre die Diplom-Vorprüfung.

Im Sommersemester 1977 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Von 1980-1983 war ich als Tutorin am Institut für Pathologie im Klinikum Steglitz beschäftigt. Am 21. Mai 1984 legte ich den letzten Abschnitt des medizinischen Staatsexamens ab und erhielt am 19. Juni 1984 die ärztliche Approbation.

Seit dem 1. August 1984 bin ich als Assistenzärztin in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin tätig.









